Open Arms and Alternative Clinical Trial Designs

Health and Welfare Canada
Santé et Bien-être social Canada

Canada

91-05036/

OPEN ARMS
AND
ALTERNATIVE CLINICAL TRIAL DESIGNS

REPORT PREPARED
BY MARTIN T. SCHECHTER, MD, MSC, PHD

WITH

RESPONSE BY THE CANADIAN AIDS SOCIETY

Published by authority of the Minister of National Health and Welfare

Health and Welfare Canada
December 1990

D-90-8

© Minister of Supply and Services Canada

1990

Catalogue No. H42-2/39-1990

ISBN 0-662-57741-8

This report was prepared by Dr. Martin T. Schechter, University of British Columbia, under a contract from the Drugs Directorate, Health Protection Branch (HPB), Health and Welfare Canada.

Dr. Schechter's report, which is Part I of this publication, was reviewed by the HPB Expert Advisory Committee on HIV Therapies, which endorsed the final product. The Canadian AIDS Society, which is represented on this Committee, presented their alternative opinion in Part II of this publication.

The views and recommendations contained herein represent the opinions of the authors and do not necessarily constitute endorsement by the Department of National Health and Welfare.

November 1990

TABLE OF CONTENTS

Page

PART I

1. INTRODUCTION 3

2. DEFINITIONS 5

3. BACKGROUND 9

4. ETHICAL REQUIREMENTS OF A CONTROLLED CLINICAL TRIAL 10

5. PLACEBO-CONTROLLED TRIALS 11

   5.1 The Community Perspective on Placebo Trials 11

   5.2 The Scientific Perspective on Placebo Trials 12

   5.3 The Ethical Perspective on Placebo Trials 13

6. THE OPEN-ARM DESIGN 14

   6.1 The Community Perspective on Open-Armed Trials 14

   6.2 The Scientific Perspective on Open-Armed Trials 16

   6.3 The Ethical Perspective on Open-Armed Trials 19

7. CATASTROPHIC RIGHTS AND THE SOCIAL CONTROL OF THERAPIES 22

8. THE CATASTROPHIC THRESHOLD 25

9. ALTERNATIVES AND RECOMMENDATIONS 27

   9.1 Options for Open-Armed Trials 27

   9.2 Alternatives for Clinical Trial Design 29

      9.2.1 Sequential analysis 29
      9.2.2 Unbalanced randomization 29
      9.2.3 Relaxation of conventional confidence levels 30
      9.2.4 Relaxation of eligibility criteria 30
      9.2.5 Adaptive allocation schemes and prerandomization 30

   9.3 Recommendations for Catastrophic Access 31

      9.3.1 Catastrophic threshold 31

... continued

TABLE OF CONTENTS (cont'd)

Page

REFERENCES 33

GLOSSARY OF TERMS 35

PART II

RESPONSE BY THE CANADIAN AIDS SOCIETY 41

PART I

1. INTRODUCTION

On compassionate and ethical grounds, "open arms" within clinical trials and "parallel tracks" have been proposed as alternatives to the traditional controlled trial. The purpose of this document is to review alternative designs in clinical trials of HIV therapies, particularly the concept of open arms, and to discuss the relative advantages and disadvantages of such designs.

The material in this document is based on

- submissions and letters to the Expert Advisory Committee on HIV Therapies or to HPB by:
  - J. Braff (Canadian AIDS Society),
  - L. Jackson,
  - M. Hulton,
  - B. Willoughby,
  - A. A. Lynch,
  - J. Dixon (B.C. Civil Liberties Association),
  - D. Salisbury and M. Schechter,
  - W.R. White (Pharmaceutical Manufacturers Association of Canada), and
  - S. Khan (Drugs Directorate);
- several background papers distributed to the Committee; and
- extensive discussion by the Committee.

This document attempts to present an overview of the various opinions expressed and to offer a variety of options.

The fundamental issue is one of access to investigational or nonvalidated therapies. The goal of this analysis is to find a solution that optimizes individual freedoms at a minimal cost to scientific validity and public protection.

As stated by Dixon, the scope of the solution

> should be as broad as possible to reflect the respect of Canadians for personal self-determination in that which affects us most personally and intimately, and as narrow as is necessary to leave materially undisturbed the public interests served by the social control of therapy.[1]

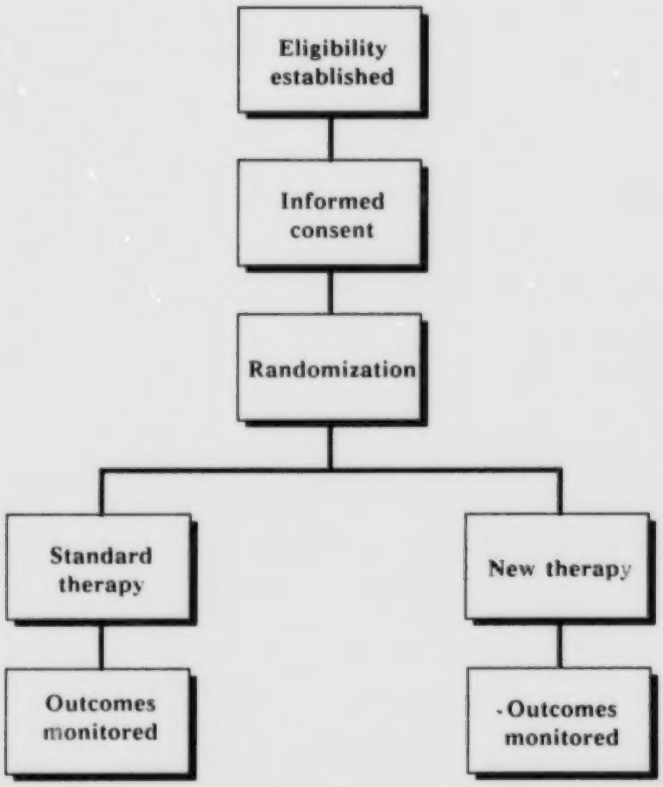

Figure 1: **Conventional Randomized Controlled Trial**

2. DEFINITIONS

Some definitions are required to clarify the discussion that follows. A full glossary of terms appears at the end of this document, and readers who are unfamiliar with any of the terminology are encouraged to refer to the glossary in advance.

- **Conventional randomized controlled trial**

  Eligible, consenting patients are randomly allocated to receive either the new therapy or the standard therapy, and the patients' outcomes are monitored. This type of trial is depicted in Figure 1. In the conventional model, the only access to the new therapy for eligible subjects is through participation in the trial.

- **Randomized controlled trial with an open arm**

  In a clinical trial with an open arm, each eligible patient is offered two alternatives: the patient may either receive the new therapy in an open fashion or enter into a controlled trial.

  Figure 2 sketches a simple randomized controlled trial with an open arm. Once eligibility is established, patients are offered a choice of the open arm (the left-hand branch of Figure 2) or the controlled trial (the right-hand branch of Figure 2). For either choice, informed consent is obtained. Those patients choosing the open arm receive the new therapy in an unblinded fashion and are followed. For those choosing the controlled trial, randomization is carried out: each patient is randomly allocated to the experimental or control arm of the trial.

  The advantage of such a design is that it offers patients the option of receiving the new therapy if they so desire and restores some patient autonomy. It is critical to realize that, in this design, the open arm is available and is offered to precisely the same persons as are offered the controlled trial.

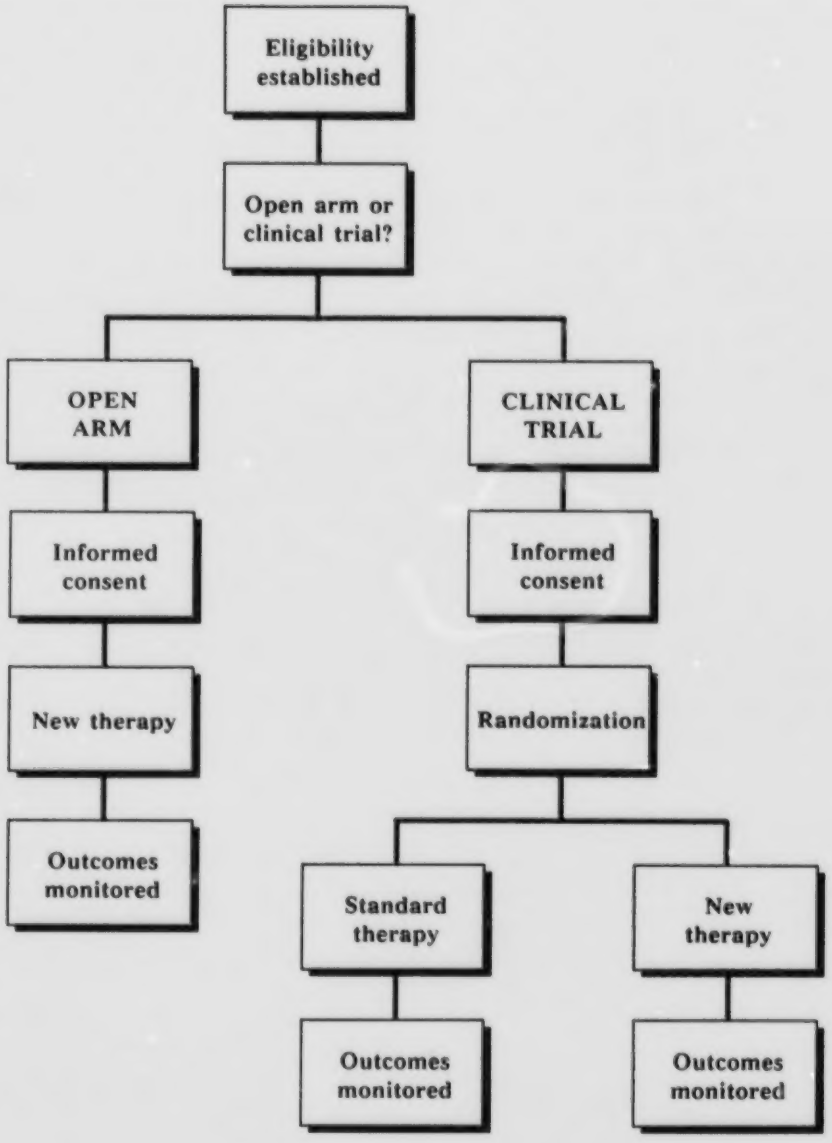

Figure 2: **Randomized Controlled Trial With an Open Arm**

- **Parallel track**

  A different design, termed the "parallel track" in the U.S., is one in which a separate arm is opened for the unblinded distribution of the new therapy to persons for whom the randomized trial is either unavailable (owing to their failure to meet eligibility criteria), inaccessible (owing to geographic or logistical reasons), or inadvisable (owing to their poor condition or to their previous failure on the control therapy of the trial).

  Persons that might be allowed into a parallel track include those

  a) with an AIDS condition for which there is no standard therapy (e.g., progressive multifocal leukoencepthalopathy);

  b) with documented failure on standard therapy;

  c) with documented intolerance to standard therapy;

  d) with co-existing conditions that exclude them from the trial but that do not absolutely contraindicate use of the new therapy;

  e) taking concurrent medications that exclude them from the trial but that do not absolutely contraindicate use of the new therapy;

  f) for whom a controlled trial is geographically inaccessible; or

  g) too ill to participate in a controlled trial.

- **Randomized controlled trial with a parallel track**

  Unlike open-armed trials, in which the very same patients eligible for the controlled trial are offered the open arm, trials with parallel tracks make the parallel track available only to those who will not or cannot enter the clinical trial. Such a model can have several variations, depending on the stage of the HIV infection and on the allowable reasons for entering the parallel track. Figure 3 sketches a simple randomized controlled trial with a parallel track.

Figure 3: **Randomized Controlled Trial With a Parallel Track**

3. BACKGROUND

The question of alternative study designs and access to therapies is restricted primarily to situations in which the particular therapy is not currently in clinical use and would not be available outside the context of the evaluation. This situation likely holds for most proposed HIV therapeutic agents (e.g., dideoxyinosine), but not necessarily for all of them (e.g., colchicine). By contrast, consider the well-known randomized trial comparing mastectomy with lumpectomy for the treatment of breast cancer.[2] Both therapies were already available in the community, so that open arms already existed *ipso facto* at the time of the trial. An open arm within the clinical trial comparing these two existing therapies or a parallel track would therefore have been of little additional use. Open arms and parallel tracks have their greatest appeal when one or both of the therapies in the trial is not currently available outside the context of the trial. This report will therefore restrict itself to the latter situation.

Several issues are important when considering alternative designs for evaluating HIV therapies. The first and most important issue is the stage of the HIV infection to which the therapy is being applied. HIV illness varies from early asymptomatic infection all the way to overt AIDS, and the approach taken to alternative designs may vary across that spectrum. The second consideration is the prevalence of the target disease. In the United States, for a common illness such as HIV infection or AIDS, the impact of large numbers of persons choosing to enter an open arm would be small because sufficient numbers would still be available for a randomized trial to retain validity. However, this may not be the case where the target disease is much less common, as is the case for HIV infection and AIDS in Canada.

4. ETHICAL REQUIREMENTS OF A CONTROLLED CLINICAL TRIAL

There are two main ethical requirements of a clinical trial (aside from freely given informed consent). The first requirement is "equipoise," a term used both by Fried[3] and Freedman[4] to indicate a state of genuine uncertainty about the relative merits of the therapies under consideration. If, for example, there were reasonable consensus in the clinical community that one of the therapies was clearly superior, then a state of equipoise would not exist and the trial would not be ethical.

The second ethical requirement, which is far less widely appreciated, is that the trial must be designed and carried out in such a way as to ensure that equipoise is disturbed or established. In other words, the trial must provide conclusive scientific evidence that one of the therapies is truly superior or that they are truly equivalent in merit. It is therefore implicit that the trial have both internal and external validity (see the glossary). A trial that is not likely to resolve the underlying scientific question is *unethical both to the people within the trial and to all potential recipients outside the trial.*

5. PLACEBO-CONTROLLED TRIALS

Special attention must be drawn to the issue of placebos and placebo-controlled trials. In general, placebo pills are used when there is no standard therapy for the illness in question and when the new therapy is a drug. It is important to note at the outset that, in the area of HIV infection, the question of placebo-controlled trials may soon become moot. Both in the case of AIDS and, recently, in the case of symptomatic HIV infection with CD4 counts below 500, an established therapy, AZT, already exists; placebo-controlled trials for such persons are no longer ethical or of scientific interest. As soon as a standard therapy is proven for other, earlier stages of HIV infection, then the concept of placebo-controlled trials will no longer apply in those cases, either. This change could occur in the very near future, depending on the results of AZT trials currently being conducted. Similarly, aerosolized pentamidine could very well become standard therapy as primary prophylaxis in HIV infection and would serve as a natural control therapy in controlled clinical trials.

5.1 The Community Perspective on Placebo Trials

With regard to placebo-controlled trials, the general perspective of Persons Living with AIDS (PLWA) groups is that they are unethical.

At the November 1988 Workshop on HIV Clinical Trials in London, Ontario, a list of demands presented to the workshop by PLWA representatives included a request for a ban on all placebo-controlled trials.

In Montréal at V AIDS, "Le Manifeste de Montréal," published by the coalition AIDS Action Now,[5] included the statement that "placebo trials must be regarded as inherently unethical when they are the only means of access to particular treatments."

A background document from ACT UP[6] called placebo trials "a medically sanctioned form of Russian roulette" and suggested that "when no standard therapy exists, new treatments should be tested against each other."

5.2 The Scientific Perspective on Placebo Trials

If there is no standard therapy available and if the experimental therapy is a new drug, then it is considered methodologically advantageous for the control group to receive a placebo. *There are numerous examples in the past where failure to use a double-blind placebo-controlled design has led to invalid conclusions.* Fortunately, most scientists believe that the time will come very soon when the issue of placebo controls will become moot in the area of HIV infection. However, at present, in the case of the early stages of HIV infection, most scientists would agree that placebo-controlled trials are still ethically and scientifically warranted. If a new agent is proposed for use in early HIV infection, it should be tested against a placebo until such time as a standard therapy is accepted.

The suggestion from ACT UP that placebos should be avoided and that new treatments should be tested against each other has two problems. First, it requires that more than one new experimental agent be available for testing. Second, the interpretation of such a trial is difficult. If both new therapies appear to be equal, one cannot know if both are equally superior to, equally inferior to, or equally as ineffective as no therapy at all. Even if one of the new therapies appears better than the other, it is still not clear whether that therapy is better or worse than no therapy. One might attempt to arbitrate all of these questions by appealing to historical controls, but the use of such controls is fraught with well-known pitfalls.[7] Therefore, from the scientific perspective, the suggestion that placebos should be avoided and that new treatments should be tested against each other is acceptable only if at least one of the treatments is known to be better than no treatment at all. But then, of course, that treatment would have already become the standard therapy, and the use of placebos would be moot.

A related suggestion for the evaluation of a new drug in the absence of a standard therapy is to test a high dose against a lesser dose. This method avoids the use of a placebo and provides circumstantial evidence of efficacy if there appears to be a dose-response relationship. However, if both groups fare equally well, then determining a harmful effect at both doses becomes impossible.

It has also been suggested that the lower dose in such a trial simply be a physiologically inert, trivial dose that effectively acts as a placebo. The "inert dose" does obviate the need for a placebo arm, but, from the scientific perspective, it is nothing more than a cosmetic remedy.

In summary, most scientists would agree that any demand for an outright ban on all placebo trials in medical research cannot be taken seriously. Such a ban would turn the clock back to an era of scientific uncertainty and would be a disservice to society and to individual patients as well.

5.3 The Ethical Perspective on Placebo Trials

There is ample precedent involving endorsement by ethics review panels and ethicists for the use of placebo-controlled trial designs. The requirement for equipoise in a placebo-controlled trial is no less stringent than in any other trial. The principle of best available treatment for all persons is clearly satisfied in a placebo trial when it is genuinely unclear whether the new therapy is better than, worse than, or equal to nothing at all.

Nevertheless, there is a popular misconception that placebo-controlled trials are inherently unethical. This misconception derives from the optimistic presupposition that all interventions are beneficial and must, therefore, be superior to placebo. It is likely this type of misunderstanding that gives rise to demands from some quarters that all placebo trials be banned.

This optimism on the part of the public is understandable in light of our society's faith in medical technology as well as the natural conclusion that any new agent reaching the stage of a phase-III clinical trial must be of benefit. However, the history of medicine is replete with examples that contradict this belief. Gastric freezing, internal mammary artery ligation, and clofibrate are all examples of therapies that appeared beneficial on the surface but, upon subsequent controlled evaluation, proved inferior to placebo drugs or sham procedures. In the area of AIDS, we have the example of cyclosporine, which was advocated as a treatment for AIDS on the basis of a small case series, but which was subsequently found not only to be ineffective, but actually to be harmful—that is, worse than placebo. The most telling statistic in the context of HIV/AIDS is that, of over 70 agents that have been put forward as possible AIDS therapies, only one has reached the stage of demonstrated clinical effectiveness while several, including cyclosporine,[8] castanospermine,[9] and dextran sulphate,[9] have been shown to be potentially harmful.

6. THE OPEN-ARM DESIGN

We now turn our attention to the question of the open-arm design that is central to this report. Unfortunately, this issue is the most contentious issue to be discussed and the one in which the opinions expressed are the most sharply divided.

6.1 The Community Perspective on Open-Armed Trials

Community groups and their advocates are generally very supportive of the open-arm design. The strongest views are represented by people such as Gieringer, who essentially disputes the whole regulatory process. He argues that the informed consent of the patient, rather than regulation, should be the sole determinant of access to investigational drugs.[10] Others take a more moderate view, supporting open access to drugs through open-armed trials, but recognizing the need for a simultaneous controlled clinical trial component. At the November 1988 Workshop on HIV Clinical Trials in London, Ontario, a list presented to the workshop by PLWA representatives included a request that trials of experimental treatments include an open arm.

Braff, in his brief to our Expert Advisory Committee on HIV Therapies on behalf of the Canadian AIDS Society, is strongly supportive of the open-armed design, stating that

> open arms must be part of every trial. . . . If the research and pharmaceutical communities accept this, there will be great strides made.

The general arguments put forward in favour of open-armed trials are discussed below.

a) It has been argued that the presence of an open arm is inherently more ethical and compassionate, as it offers patients more control over their medical treatment than a simple randomized controlled trial.

   An open arm does restore some measure of patient autonomy, as patients can choose to receive the new drug directly. In support of this, many advocates argue that patients should have control over their own bodies and should have the right to ingest any drug they choose in the face of catastrophic illness. This argument is valid particularly if one accepts all stages of HIV infection as catastrophic.

b) An obvious advantage of the open-armed design often cited by community groups is that it may be the only circumstance under which organized groups of potential subjects may be willing to participate.

c) A related advantage cited for the open-armed design concerns the commitment of the remaining participants to the randomized trial. This argument has been put forward by many authors. Braff states that

> probably the most significant advantage [of the open arm] . . . is that the investigators are virtually guaranteed a group of subjects likely to be compliant with the rules set down for the trial.

ACT UP has stated that

> if the people who enrol in a trial are truly desperate to get the drug at any cost, they will do whatever it takes to enter a protocol. . . . If, however, the drug is available outside the trial to those who absolutely need it, those people who enrol in a trial will more likely be those who can abide by the rigors of the trial.[11]

Hulton writes that

> our statistics must evolve to cope with current reality, which is that rapid accrual of committed compliant subjects will be facilitated by democratic process and comparative studies.

Delaney, writing about the U.S. situation, states that

> AIDS study centers throughout the nation tell of widespread concurrent use of other treatments; frequent cheating, even bribery, to gain entry to studies; mixing of drugs by patients to share and dilute the risk of being on placebo; and rapid dropping out of patients who learn they are on placebo. . . . If patients had other means of obtaining treatment, force-fitting them into clinical studies would be unnecessary. Volunteers that remained would be more likely to act as pure research subjects, entering studies not solely out of a desperate effort to save their lives.[12]

d) Supporters of open-armed trials also argue that some scientific information is provided by persons that elect to enter the open arm. Because their medical progress would be charted, these individuals would constitute a case series of persons taking the new drug. Information regarding side effects and toxicity, as well as some circumstantial evidence of benefit, would be provided. If the open arm contains persons who were not eligible for the trial due to technicalities of the eligibility criteria, but for whom

the drug might ultimately be prescribed, then the open arm can provide some "real world" experience with the drug not forthcoming from the trial.

e) The advantage of the open-armed trial that is most often cited by community groups and advocates is that under this design, more people would have access to the new drug at an earlier stage in its evaluation. As Delaney states:

> Many patients and their advocates find it morally repugnant to deny potentially life-saving treatment to the masses to force a few into clinical studies.[12]

6.2 The Scientific Perspective on Open-Armed Trials

On the whole, the scientific community is much less enthusiastic about the use of open-armed trials and generally does not accept the criticism that timely but rigorous evaluation through clinical trials lacks compassion. Richman states bluntly that

> the open distribution of unproved drugs is not compassionate[,] and this approach in fact often delays access of needy patients and health care workers to the critical information that will prolong life and reduce suffering.

Richman goes on to state that,

> on the contrary, properly designed clinical studies of experimental drugs will relieve the most suffering and do the most good, certainly in the long run, and almost certainly in the short run.[13]

To support this contention, there are, first, counter-arguments to some of the supportive points raised in Section 6.1, and then methodologic problems that might be anticipated in open-armed trials:

- **In General**

  Scientists would agree with the argument of Section 6.1(*d*) that some useful information is provided by persons that elect to enter the open arm. From the scientific perspective, these individuals constitute a case series and can provide some information regarding side effects and toxicity. However, valid scientific evidence regarding efficacy and effectiveness is not available due to the lack of an adequate control group for the open-arm

subjects. Historical or contemporaneous control groups from other populations might be constructed for the open-arm case series, but there are well-known methodological problems with such an approach.[7]

- **Introduction of Bias**

  It is well known that those persons who enter and complete the controlled trial differ from those who enter the open arm by virtue of volunteer bias and compliance bias. Thus, the controlled trial is carried out in a biased subset of the total population of potential recipients. Even if the trial is internally valid, its external validity (and hence its generalizability) could be compromised. The extent of the bias depends on the relative proportions of subjects that choose the open arm versus the trial. If, say, 90 percent of all eligible subjects choose the open arm, with only 10 percent entering the trial, the bias could be severe. If this became apparent in the early stages of the trial, the trial might no longer be considered ethical, as it would not meet the second ethical requirement, that is, that it definitively resolve the scientific question. On the other hand, if 90 percent of all eligible subjects chose the randomized trial, the bias would be minimal. The extent of the bias could be assessed by a comparison of outcome in those persons who choose the open arm with the outcome in those who are allocated to receive the new therapy within the trial. Similar results in these groups would argue against a significant bias, while dissimilar results would support the presence of a bias and would call into question the external validity of the trial.

- **Recruitment**

  Imagine a prospective subject being approached for an open-armed placebo-controlled trial of a new HIV drug: the subject is informed by the physician that it is not known whether the drug might be beneficial or even harmful. The subject is nevertheless given the option of going directly on the drug in an open arm or entering a trial in which there is a 50 percent chance of receiving the drug and a 50 percent chance of receiving placebo. There would be little incentive to enter the controlled trial. Subjects who opt for the drug can choose the open arm, and those who do not can avoid the trial altogether. Thus, effectively, the subject can have complete choice of treatment merely by remaining outside the randomized trial.

Just such an option was exercised by women who avoided the randomized trial of lumpectomy versus mastectomy[2,14] and simply sought out the therapy they desired. As a result, this trial had severe recruiting problems and might have failed if a modification of the randomization had not been implemented.[15]

Willoughby, in his submission from the perspective of a community physician, suggests the possibility of recruiting problems when he writes:

> There may be significant impact on the conduct of a trial if an open arm is allowed. Certainly, some individuals will insist on receiving drug as opposed to being randomized, based on their understanding and beliefs regarding the agent is question . . . [but] many HIV-infected persons do appreciate the need for traditionally-designed studies.

- **Sample Size Implications**

If, for the reasons just cited, a significant proportion of subjects elect to enter the open arm, recruitment into the controlled trial could be severely hampered, particularly when the trial requires subjects with a relatively rare clinical condition. The worst-case scenario is that, as a result, the randomized trial would fail to reach its recruitment target. Thus the trial would likely have inadequate statistical power to detect important differences, increasing the possibility of falsely rejecting a worthwhile new drug. The latter situation would represent a serious disservice to affected persons both inside and outside the trial.

- **Withdrawals, Dropouts, and Crossovers**

Subjects in the randomized trial would always have the option of abandoning the trial and simply moving into the open arm and receiving the drug in an open fashion. Thus, the presence of the open arm could increase the likelihood of withdrawals and dropouts from the clinical trial. Withdrawals and dropouts could occur both for those on drug and for those on placebo. These changes would add analytic complications to the trial and would increase the problems of sample size alluded to in "Sample Size Implications," above.

- **Funding Issues**

  One additional potential problem concerns the issue of funding. Who is to pay for the open arm? Open arms will obviously markedly increase the cost of any trial. Is it reasonable to demand that a drug company pay for the cost of the open arm when the open arm itself is not required for the demonstration of the product's efficacy? Such a demand might deter companies from pursuing the evaluation of certain products, again adding to the delay in adopting effective therapies into widespread clinical use.

6.3 The Ethical Perspective on Open-Armed Trials

We do not have as much information regarding the various ethical opinions on the subject of open arms. It is noteworthy, however, that although open-armed trials have been proposed as being more ethical and humane than simple randomized trials, not all ethicists appear to support the concept. Many ethicists are opposed to the open distribution of unproven therapies. Pointing to the possible difficulties involved in enrolling subjects into trials when open arms are available, Freedman states that

> the failure to complete these trials will serve neither the patients themselves—who serve as guinea pigs for treatments of unproved efficacy, and pay for the privilege—nor future patients who are denied the advantage of prior validation of treatments.[16]

The following points regarding the ethical implications of open arms have been raised:

- **In General**

  One of the main arguments (Section 6.1 (*e*)) by which open-armed trials are deemed to be more ethical and compassionate than simple trials is that more people would have access to the new drug at an earlier stage in its evaluation. There is, unfortunately, a "flipside" to this argument. Wider, earlier access will truly be an advantage only if the drug turns out to be beneficial; it will be a serious disadvantage if the drug proves to be harmful. An open arm in a cyclosporine trial, for example, would have exposed many additional subjects to a therapy now shown to be harmful.[8] Only with hindsight can it be known whether this early availability is an advan-

tage or a disadvantage. Prior to the trial, if there is truly a state of equipoise, then early availability of the drug for those in the open arm could prove equally to be an advantage or a disadvantage.

- **Ethical Considerations from the Trial Participants' Perspective**

  An important perspective, often overlooked, is that of the trial participants, namely, those persons who decline the open arm and enter the clinical trial, undergo the randomization, and begin to take the allocated medication in a blind fashion. A very plausible scenario is that the presence of the open arm might lead to recruitment problems, forcing the investigators to lengthen the recruitment period and, hence, the duration of the randomized trial in order to obtain sufficient numbers of subjects. The lengthened recruitment period would postpone resolution of the scientific question and leave the trial participants in a tenuous position. The trial would not provide the earliest possible answer, so that those in the arm of the trial that ultimately proves to be inferior might undergo undue lengthening of their exposure to the inferior treatment.

- **Ethical Considerations from the Physicians' Perspective**

  The informed-consent procedure in a conventional trial requires the participating physician to inform any prospective subject about the risks and benefits associated with the study, all of the alternative therapies involved, and the right to withdraw without subsequent compromise to care. It also demands that the physician convey to the subject the concept of equipoise, that is, to indicate that there is no consensus regarding which arm of the trial is superior.

  In the case of an open-armed trial, the physician would also have to explain that an open arm is available should the individual wish simply to go onto the new medication directly. Moreover, the option of subsequently moving from the randomized trial into the open arm could not ethically be withheld from consenting participants. It is our view that being required to offer all of those options would seriously compromise the physician's ability to maintain that equipoise exists. The open arm would imply that the new medication was known to be superior (which could not be the case if equipoise existed). Similar difficulties in recruitment have already been observed. In the breast cancer trial comparing lumpectomy with

mastectomy, to which we have already referred,[2] many of the recruiting problems have been attributed to the physicians' inability to maintain a state of equipoise for their patients.[14]

In summary, although it is theoretically possible for a trial with an open arm to be ethical and both internally and externally valid, the trial will actually be ethical and valid only if certain conditions are met. The requisite conditions are:

- a representative subset of all potential recipients must choose to enter the controlled trial and must remain within it;
- the open arm must not attract so many subjects away from the controlled trial that the controlled trial is rendered too small to be valid or is unduly lengthened in duration; and
- the presence of the open arm must not compromise the equipoise maintained by the investigators and the participating physicians.

Unfortunately, there is experience from past medical research to indicate that this set of circumstances is unlikely to unfold. It is our view that such a trial is likely to encounter severe, if not fatal, methodological, logistical, or ethical problems.

7. CATASTROPHIC RIGHTS AND THE SOCIAL CONTROL OF THERAPIES

The question of access to nonvalidated therapies ultimately comes down to an assessment of two important rights: the individual right to self-determination, and the right of the state to effect some form of paternalistic control in the interest of protecting the public.

These sometimes competing rights have been given a thoughtful and thorough assessment by J. Dixon and the B.C. Civil Liberties Association. In summary, Dixon concludes that the balance ought to rest with the nature of the illness and the prospects for the individual. Using migraine headaches as an example of a chronic, often miserable, but non-fatal illness, Dixon paints the two scenarios before migraine sufferers:

> one in which they have an absolutely unfettered right to scour the earth for novel therapies for their affliction, and in which they will have no practical chance of success; and another in which they relinquish a measure of their therapeutic autonomy to a social and scientific authority that will organize a search for a cure in terms of the scientific method.

Under these conditions, Dixon argues that the latter scenario is the rational choice and judges "a very limited paternalism acceptable given the very substantial benefits gained [through] its narrow operation."

However, it is argued that the balance shifts in the presence of a life-threatening condition such as AIDS, where there is a much more limited future. Dixon argues that "a catastrophic illness induces a special set of circumstances[,] which can make the personal freedom to seek therapy of paramount importance."

He goes on to define the concept of catastrophic rights, under which "a catastrophically ill adult person has the right to elect, in consultation with [his or her] doctor, any therapy whatsoever that does not cause direct harm to others."[1]

In general, this fundamental argument is compelling. However, there is an important practical question that is left unanswered and upon which consensus must first be obtained, namely, what is meant by the term "catastrophic," particularly in the context of HIV infection. It is not clear, but it would seem that Dixon reserves this term for AIDS itself; others, however, seem not to agree. Freedman appears to be more restrictive by pointing out that

> even were it the case that an AIDS patient is beyond help, it does not follow that he or she is beyond being hurt as well. . . . The death of an AIDS patient is not so imminent that it cannot be hastened by misguided treatment, nor is the disease so dreadful that the quality of life of its sufferers cannot be worsened by inappropriate treatment.[16]

On the other hand, in his submission, Braff appears to be far less restrictive than Dixon and suggests that not only AIDS, but all stages of HIV infection, ought to be considered catastrophic.

We believe there are several problems with the argument that all stages of HIV infection should be considered catastrophic and subject to catastrophic rights. We do not in any way wish to minimize the sometimes devastating emotional, psychological, and social consequences that this infection can entail, nor the rapid deterioration that can occur in some persons. However, it is now becoming apparent that the median time from infection to AIDS may be as long as 10 years,[17,18] and this median time will be extended with the wider use of antiviral agents as well as prophylactic measures.[19] Whether all infected individuals will inexorably develop progressive immune dysfunction and AIDS is still a matter of conjecture, with considerable support for the counterhypothesis that a subgroup of individuals may be ultimately resistant to complete immune collapse. Thus, HIV-infected individuals can live decades of normal, productive life, in many cases with an overall outlook no worse than that of many other persons in society (e.g., those with a previous heart attack, brittle diabetics, etc.[17,18,19]). As scientists, community groups, and, it is to be hoped, society move towards a view of HIV infection as a chronic, manageable condition, it might in fact be counterproductive to argue that it is, at the same time, catastrophic. The potential for harm to a person with early HIV infection is clearly much greater than that to a person with AIDS. The potential harm to the community is also significant, for, if proper trials cannot be undertaken in early infection, we may never reach the goal of finding agents that cure or control this infection completely.

However, there are clearly individuals whose situation cannot be considered anything other than catastrophic. We concur that *the balance does shift in favour of self-determination for individuals in these catastrophic situations and that any solution concerning alternative trial designs should provide enhanced access to investigational therapies for such persons.* For this reason, we turn to the concept of the catastrophic threshold.

8. THE CATASTROPHIC THRESHOLD

As just stated, we must all agree that there are persons whose situations are truly catastrophic. These include persons with an AIDS condition for which there is no standard therapy, persons with AIDS who have proven intolerant to standard therapy or who are deteriorating despite standard therapy, and persons in the terminal phases of the illness. It is noteworthy that these situations correspond to several of the criteria for the parallel-track design (i.e., conditions (*a*), (*b*), (*c*), and (*g*) listed under "Parallel Track" in Section 2). Indeed, in Canada, the concept of the *catastrophic threshold* has been proposed[20] as an alternative to the parallel track while still meeting the criterion of enhanced access through catastrophic rights.

The concept of the catastrophic threshold defines a point in the natural history of a disease beyond which persons are considered to be in a catastrophic situation and eligible for new agents within a "catastrophic open arm" at the same time as the agents are being evaluated through clinical trials in persons at earlier stages of disease. The threshold can be shifted as our knowledge of the natural history changes and as therapeutic advances are made. While the precise definition of the catastrophic threshold can be determined through consensus among investigators, pharmaceutical companies, regulators, and community groups, the catastrophic threshold at any time is generally meant to capture those persons listed above, that is, those with AIDS for whom there is no standard therapy, those who have proven intolerant to standard therapy, those who are deteriorating despite standard therapy, and those who are simply too ill to participate in trials.

Some criteria for the U.S. parallel-track design are specifically omitted from the catastrophic-threshold concept. First, criterion (*f*) (see "Parallel Track" in Section 2) would include in a parallel track those for whom the trial is geographically inaccessible. We view this as a criterion that is applicable essentially to the U.S. situation, where only a fraction of persons with AIDS have had access to ongoing clinical trials. ACT UP has argued that only a fraction of persons with AIDS have access to the 45 AIDS Clinical Trial Units (ACTUs). The Canadian situation is inherently different. We do not see any reason, particularly in light of the formation of the HIV Clinical Trial Network, why a person who is not beyond the catastrophic threshold and that has access to a physician willing to enrol the person into an open-label prospective trial would not have access to the clinical trial itself.

Criteria (*d*) and (*f*) of the parallel track suggest that persons who are ineligible for the trial because of concomitant conditions or medications but for whom the drug is not absolutely contraindicated should be excluded from the trial and then given the drug anyway, in the parallel track. In general, we do not see the logic in this. We believe that if the drug is not truly contraindicated, then such persons might eventually receive the drug (if it proves beneficial) and therefore ought to be in the trial. If the concomitant conditions or medications are thought likely to complicate the analysis of the trial, particularly with regard to toxicity and side effects, then such persons could be analysed separately. The argument that this will unnecessarily enlarge the trial and increase the supply of the drug needed does not hold, because the number of such persons is likely to be small, and moreover, under the alternative, all these persons would have received the drug in the parallel track.

Criteria (*d*) and (*f*) could also give rise to considerable resentment and confusion. A person in the controlled trial might very well know someone in the parallel track who is at exactly the same stage of HIV infection but who is allowed direct, open access to the drug owing to what would likely be perceived as a "loophole" in the trial's eligibility criteria. As well, ACT UP has acknowledged the potential here for abuses. As they state:

> If persons are truly desperate to get a drug at any cost, they will do whatever it takes to enter a protocol, whether adjusting their medical history or withholding information on concomitant medications they are taking.[11]

The implication is that persons eligible for the trial might falsify their histories in order to become ineligible under criterion (*d*) or (*f*) and so enter the parallel track.

Another advantage of the catastrophic-threshold design is that none of the persons who enter the open-label arm by virtue of being beyond the threshold are actually eligible for the randomized trial. Thus, none of the possible problems with recruitment, sample size, withdrawals, dropouts, and so on, discussed in Section 6.2 ("Recruitment" and "Sample Size Implications"), nor any of the associated ethical concerns discussed in Section 6.3 ("In General") are applicable here.

Aside from these structural advantages, we believe that the catastrophic-threshold concept has several other advantages over the parallel track. The term "track" might connote to some the idea of a fixed process, while the term "threshold" is meant to convey the idea of a process that can be shifted on a drug-by-drug basis. The term "parallel track" has connoted to some the idea of a route that circumvents or bypasses the customary procedures, while the term "catastrophic threshold" has been purposefully chosen to imply a special circumstance of enhanced access for those who are catastrophically ill.

9. ALTERNATIVES AND RECOMMENDATIONS

9.1 Options for Open-Armed Trials

Option 1: Use of Alternative Designs Instead of Open-Armed Trials

Open arms within randomized, controlled clinical trials have been proposed on compassionate and ethical grounds as an alternative to the more traditional controlled trial. They offer subjects the option of receiving an investigational therapy in an open fashion. In this way, they restore some sense of autonomy to the subjects. Overall, we conclude that any advantages offered by an open-arm design are non-scientific in nature. Open-armed trials offer no scientific advantages over the conventional randomized controlled trial.

Based on experience from past medical research, we conclude that, although clinical trials with open arms are a theoretic possibility, such trials would likely encounter severe, if not fatal, methodological, logistical, or ethical problems.

We suggest a combination of strategies that we view as a superior alternative to open-armed trials and that better meet the tests of validity (demanded by science) and of expediency and compassion (demanded by affected persons both inside and outside the investigation). First, clinical trials must be rapidly deployed and should use state-of-the-art methods, including sequential analysis (when possible) with strict stopping rules to provide scientifically valid information in as short a time as possible. Techniques such as unbalanced randomization and relaxation of conventional confidence levels might also be considered. Eligibility criteria should be as relaxed as possible to include all categories of patients for whom the drug might eventually be used. As well, a catastrophic threshold should be defined, that is, the point beyond which a person's situation is considered so grave that the drug may be received through a catastrophic open arm at the same time as the drug is being evaluated through clinical trials in persons at earlier stages of HIV infection. These alternative strategies will be reviewed in Sections 9.2 and 9.3.

Option 2: Pilot Study of an Open-Armed Trial

We recognize that it is theoretically possible for a trial with an open arm to be ethical and both internally and externally valid. This will only occur if certain conditions are met. The requisite conditions are:

- a representative subset of all potential recipients of the new therapy must agree to enter the controlled trial and must remain within it rather than entering the open arm;
- the open arm must not attract so many subjects away from the controlled trial that the controlled trial is rendered too small to be conclusive or is unduly lengthened in duration; and
- the presence of the open arm must not compromise the perception of clinical equivalence (equipoise) between the arms of the trial, which is an ethical prerequisite of the trial itself.

Many community groups and advocates vow that, given the opportunity of an open-armed trial, they will work to ensure that these conditions are met. Therefore, a second alternative is the pilot use of an open-armed design. This pilot, testing whether the open-arm design is viable, could be instituted in conjunction with the next large HIV clinical trial. The risk of harming that trial must be weighed carefully, however, particularly in light of the promise held out by the experimental agent.

If the option of a pilot trial with an open arm is exercised, then we strongly recommend that several precautionary steps be taken. First, there must be preset recruitment schedules for the randomized component of the trial and continuous evaluation of whether recruitment targets are being met. Second, there must be continuous monitoring of crossovers from the randomized trial into the open arm. Most important, there must be prespecified rules, analogous to stopping rules, that would be based on recruitment and crossover rates and that would trigger termination of the open arm given evidence of impaired recruitment into, or significant withdrawal out of, the randomized component of the trial.

9.2 Alternatives for Clinical Trial Design

We believe there are several alternatives to the concept of open-armed trials that are both compassionate and that meet the scientific demands. It is our view that the most compassionate and ethical approach lies in the rapid, but valid, evaluation of promising new therapies. Whether open arms, parallel tracks, or catastrophic thresholds are implemented, there are several techniques that can be applied to the randomized clinical trial components of future evaluations that can improve their rapidity and increase their acceptability with minimal cost to their scientific integrity.

9.2.1 Sequential analysis

A great deal of work has gone into developing a variety of analytic techniques known collectively as "sequential analysis."[21] The basic principle is that the results of a trial can be analysed on a continuing or very frequent interim basis, and the trial can be terminated at the earliest moment that a definitive result is available. For example, a recent trial at St. Paul's Hospital in Vancouver of the efficacy of oral corticosteroids in the treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia with a planned sample size of 70 subjects was terminated in favour of steroids after only the thirty-seventh patient was enrolled.[22]

Trials set up with blinded sequential analyses and tight pre-specified stopping rules offer the best balance between scientific demands of rigor and the ethical demands not only of the subjects within the trial but also of those potential recipients outside the trial who might eventually receive the therapy. Although sequential analysis does entail some scientific drawbacks, including the tendency to produce biased estimates of the treatment effect, we feel that, overall, these are outweighed by the advantages of sequential analysis in the context of HIV/AIDS clinical evaluation. It must be recognized, however, that these techniques can only be applied to advantage when the time span between entry into the trial and outcome is short relative to the period of recruitment.

9.2.2 Unbalanced randomization

There is no absolute reason why a randomized trial must distribute 50 percent of subjects equally to the experimental and control arms. An alternative to the open-arm concept is to use an unbalanced design in which, say, two thirds of subjects are allocated to the new therapy and one third to the standard therapy. This design is simple to achieve, addresses some of the same issues as an open arm, and offers only

a single scientific disadvantage, namely, a loss of statistical power relative to a balanced (50:50) design. There is, however, no compromise to internal or external validity.

9.2.3 Relaxation of conventional confidence levels

There is also no reason other than convention why a trial must use the classical confidence level of α=0.05. In the face of HIV disease and catastrophic illness, with few drugs on the horizon, a case could be made that less stringent levels, such as 0.10, might be used. Thus, we might collectively agree to accept a 10 percent chance of falsely accepting a useless drug as being helpful rather than the usual 5 percent. An altered confidence level would have the distinct advantage of lowering the number of persons required in trials and would lead to earlier termination in trials where the drug was clearly beneficial or clearly harmful.

9.2.4 Relaxation of eligibility criteria

Another avenue to make the trial more applicable, we believe, would be to relax the eligibility criteria to include virtually all categories of patients for whom the new therapy is not absolutely contraindicated. Customarily, patients who are taking certain concomitant medications or who have certain prespecified conditions are often excluded from trials in order that the evaluation of toxicity and drug effect be more pure. However, we forward the idea that, unless the new therapy is absolutely contraindicated based on prior knowledge, all such persons should remain eligible. The trial analysis can be stratified to incorporate such persons. Moreover, the trial is converted from an efficacy study into a study that better addresses drug effectiveness in the real world. We believe that the minimal compromise to scientific purity, if any, is outweighed by the greater applicability of the trial to affected persons and the attendant improvement in trial acceptability and recruitment that might arise. In general, this strategy would obviate the need for two large components of the parallel track, namely criteria (*e*) and (*f*) (see "Parallel Track" in Section 2).

9.2.5 Adaptive allocation schemes and prerandomization

One group of methods that has been proposed to modify the allocation within a clinical trial is known as "adaptive schemes." Some of these schemes are not random and can use prior responses to the therapies. The so-called "play the winner" scheme,[23] for example, uses one of the therapies on each patient as long as it is succeeding and switches to the other therapy only when a failure is observed. This scheme maximizes the number of persons placed on the better therapy. However,

such schemes are useful only for treatments to which the response is apparent soon after institution of treatment; these schemes probably do not have a place in the longer-term trials likely to be required with HIV and AIDS. Another modification of the allocation procedure is known as prerandomization, or Zelen's design.[23] Under this modification, using the example of a trial of AZT versus a new drug X, randomization to the AZT arm or the drug X arm is carried out prior to informed consent. The subject is then approached for consent and asked to accept the treatment to which he or she has been allocated. While this gives the subject the choice of accepting or not accepting the allocated treatment, the trial provides useful information only if the majority of persons accept the treatment to which they have been allocated. Some scientists have questioned the ethics of prerandomization because unconscious coercion might convince subjects to accept their allocated treatment.

9.3 Recommendations for Catastrophic Access

In general, we accept the premise that a "catastrophic illness induces a special set of circumstances, which can make the personal freedom to seek therapy of paramount importance."[7] However, the definition of "catastrophic" in the context of HIV infection is problematic. The argument that all stages of HIV infection are catastrophic flies in the face of the current trend towards viewing this infection as a chronic, manageable illness. On the other hand, there are clearly categories of patients with certain, poor outcomes for which no therapy is available and for whom enhanced access to new agents can be justified.

9.3.1 Catastrophic threshold

One humane alternative to the open-arm and parallel-track concepts is to define a catastrophic threshold. Clearly, the definition of the threshold will vary with time and will be subject to frequent review. At present, for example, persons with a diagnosis of AIDS who have failed on AZT therapy might represent a group that meets the definition for catastrophic threshold. Under this alternative, such persons could be allowed access to any new investigational drug on an emergency drug release (EDR) basis even while the drug is being tested in clinical trials involving earlier stages of HIV infection.

The concept of the catastrophic threshold has been proposed[20] as an alternative to parallel tracking that still meets the criterion of enhanced access through catastrophic rights. The precise definition of the threshold would be arrived at through consensus among investigators, pharmaceutical companies, regulators, and community groups. However, in general, the catastrophic threshold is meant to capture the following categories of patients whose situations must be considered grave:

- Those with AIDS for whom there is no standard therapy.
- Those who have proven intolerant to standard therapy.
- Those who are deteriorating despite standard therapy.
- Those who are simply too ill to participate in trials.

REFERENCES

1. J. Dixon, *Catastrophic Rights* (Vancouver: New Star Books, 1990).
2. B. Fisher et al., "Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer," *New Eng. J. Med.* 312 (1985):1665–1673.
3. C. Fried, *Medical Experimentation, Personal Integrity and Social Policy* (Amsterdam: North-Holland Publishing, 1974).
4. B. Freedman, "Equipoise and the ethics of clinical research," *New Eng. J. Med.* 317 (1987):141–145.
5. "Le Manifeste de Montréal," *AIDS Action News*, Issue 6 (Summer 1989).
6. "A National AIDS Treatment Research Agenda," *AIDS Coalition to Unleash Power* (New York: June 1989).
7. H. Sacks, T. C. Chalmers, and H. Smith, Jr., "Randomized versus historical controls for clinical trials," *Am. J. Med.* 72 (1982):233–240.
8. A. Phillips et. al., "Cyclosporine-induced deterioration in patients with AIDS," *Can. Med. Assoc. J.* 140 (1989):1456–1460.
9. C. A. Izaguirre and J. Drouin, "The anti-HIV drugs castanospermine (CSP) and dextran sulphate (DS) also allow the growth of *in vivo* infected CD4+ T-cells" (abstract Th.B.O.48, Fifth International Conference on AIDS, Montreal, 4–9 June 1989).
10. D. Gieringer, "Twice Wrong on AIDS," *The New York Times* (27 January 1987):A21.
11. "Parallel track program for AIDS and HIV-related therapies," *AIDS Coalition to Unleash Power* (17 August 1989).
12. M. Delaney, "A case for patient access to experimental therapy," *J. Infect. Dis.* 159 (1989):416–419.
13. D. D. Richman, "Public access to experimental drug therapy: AIDS raises yet another conflict between freedom of the individual and welfare of the individual and the public," *J. Infect. Dis.* 159 (1989):412–415.
14. K. M. Taylor, R. G. Margolese, and C. L. Soskolne, "Physicians' reasons for not entering eligible patients in a randomized clinical trial of surgery for breast cancer," *New Eng. J. Med.* 310 (1984):1363–1367.

15. C. Redmond and M. Bauer, *Pre-randomization: Progress report of the National Surgical Adjuvant Project for Breast and Bowel Cancer (NSABP)* (Pittsburgh: May 1980), 69–72.

16. B. Freedman, "Nonvalidated therapies and HIV disease: A critique and a proposal," *Hastings Center Reports* 19(3) (1989):14–20.

17. N. A. Hessol et al., "Prevalence, incidence, and progression of human immunodeficiency virus infection in homosexual and bisexual men in hepatitis B vaccine trials, 1978–1988," *Am. J. Epidemiol.* 130 (1989):1167–1175.

18. K. J. Lui, W. W. Darrow, and G. W. Rutherford, "A model-based estimate of the mean incubation period for AIDS in homosexual men," *Science* 240 (1988):1333–1335.

19. M. T. Schechter et al., "Influence of zidovudine on progression to AIDS in cohort studies," *Lancet* 1 (1989):1026–1027.

20. D. Salisbury and M. T. Schechter, "A brief on open armed clinical trials" (Report to the Expert Advisory Committee on HIV Therapy, August 1989).

21. P. Armitage, *Sequential Medical Trials* (Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1975).

22. J. S. G. Montaner et al., "Oral corticosteroids in the treatment of AIDS-related *Pneumocystis carinii* pneumonia," *Annals of Internal Medicine*. In press.

23. M. Zelen, "The randomization and stratification of patients to clinical trials," *J. Chron. Dis.* 27 (1974):365–375.

24. The EC/IC Bypass Study Group, "Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke," *New Eng. J. Med.* 313 (1985):1191–1200.

25. T. R. Sundt, "Was the international randomized trial of extracranial-intracranial arterial bypass representative of the population at risk?" *New Eng. J. Med.* 316 (1987):814–816.

GLOSSARY OF TERMS

Clinical Trial

A study in which an investigator gives one or more clinical interventions to groups of patients and studies the outcomes.

Open Clinical Trial

A study in which an investigator gives a clinical intervention to a group of patients in an open (or unblinded) fashion and studies the outcomes. An example is the Open Retrovir™ Trial in which a group of subjects meeting certain clinical criteria were given zidovudine and followed. Some would argue that such open clinical trials are not truly trials but simply case series.

Controlled Trial

A clinical trial in which an experimental intervention is given to one group while a control therapy is given to another group. The outcomes are compared. A controlled trial is not necessarily a randomized trial; other methods of allocation are sometimes used, although these are considered inferior to random allocation.

Randomized Controlled Trial (RCT)

A controlled clinical trial in which the allocation to the experimental and control groups is based on a truly random process over which patients, physicians, and investigators have no control. Figure 1 (page 4) provides a sketch of a simple RCT. Once eligibility is established, the patient is approached for consent. Full disclosure must be made of the trial, its goals, and its various arms. Once consent is obtained, the randomization is carried out, and the patient is allocated to the experimental or control arm. For ease of discussion, we refer to the new therapy versus the standard therapy. Most RCTs involve a comparison of a new (or experimental intervention) with the best current therapy (standard therapy).

Placebo-Controlled Trial

A controlled clinical trial in which the experimental therapy (usually an active drug) is compared against an identical-looking placebo. Placebo trials are normally carried out when there is no standard therapy and when the experimental intervention is a pharmaceutical.

Clinical Trial with an Open Arm

A clinical trial in which patients are offered the alternatives of receiving the new therapy in an open fashion or of entering into a controlled trial. Figure 2 (page 6) provides a sketch of a simple RCT with an open arm. Once eligibility is established, the patient is approached and offered either the open arm or the clinical trial. In either case, informed consent is obtained. Patients choosing the open arm receive the drug in an unblinded fashion and are followed. For those choosing the clinical trial, the randomization is carried out, and the patient is allocated to the experimental or control arm.

Clinical Trial with a Parallel Track

A clinical trial with a separate, parallel arm for the open unblinded distribution of the new therapy to persons for whom the randomized trial is not available or applicable. Unlike open-armed trials, in which the very same patients eligible for the trial are offered the open arm, the parallel track is available only to those who would not enter the clinical trial. Figure 3 (page 8) provides a sketch of a simple randomized controlled trial with a parallel track.

Persons who might be allowed into a parallel track include persons with an AIDS condition for which there is no standard therapy (e.g., progressive multifocal leukoencepthalopathy), persons with documented failure on standard therapy, persons with documented intolerance to standard therapy, persons with co-existing conditions that exclude them from the trial but that do not absolutely contraindicate use of the new therapy, persons taking concurrent medications that exclude them from the trial but that do not absolutely contraindicate use of the new therapy, persons for whom a controlled trial is geographically inaccessible, or persons too ill to participate in a controlled trial.

Validity of a Trial

The term "validity" is self-explanatory. There are many complex ways in which a trial can fail to be valid, explanation of which would take us beyond the scope of this document. However, failures of validity can be meaningfully categorized into failures of internal validity and failures of external validity.

- "Internal validity" refers to whether, within the context of the trial itself, the comparison carried out is valid. Some of the techniques developed to minimize the threats to internal validity include randomization and

prognostic stratification (to help ensure comparable groups), blinding and standardized outcome assessment (to minimize bias), prespecified hypotheses and adequate sample size (to control type I and type II errors).

  - *Type I error* in a clinical trial refers to a situation in which the therapy under investigation is actually equivalent to the standard therapy in its effectiveness, but the trial shows a significant effect. In technical terms, a correct null hypothesis is incorrectly rejected, and the alternative hypothesis is incorrectly accepted. In lay terms, a drug no better than standard therapy is incorrectly accepted as being superior.
  - *Type II error* in a clinical trial refers to a situation in which the therapy under investigation is actually superior to the standard therapy in its effectiveness, but the trial fails to show a significant effect. In technical terms, an incorrect null hypothesis is accepted, and the alternative hypothesis is incorrectly rejected. In lay terms, a drug better than standard therapy is incorrectly rejected as being no better.

- "External validity" refers to whether the results of a trial are generalizable to all patients that are potential recipients of the therapy. Threats to external validity are minimized quite simply if the patients enrolled in the trial are a representative sample of all potential recipients of the therapy. An excellent example is the recent controversy surrounding the extracranial-intracranial (EC/IC) arterial bypass study, whose external validity has been challenged in some quarters because so many more eligible patients were treated outside the trial than inside.[24,25]

Internal validity and external validity are in many ways independent. A large, randomized, double-blind, placebo-controlled trial can be exquisitely conducted with all of the proper trial mechanisms in place, but, if the patients enrolled represent only a small subset of the total patient population, then the results are externally limited. On the other hand, a trial can be conducted on a perfectly representative sample of patients, but can fail to be internally valid for any number of reasons.

Equipoise

"Equipoise" is a term used both by Fried[3] and Freedman[4] to indicate a state of genuine uncertainty about the relative merits of the therapies under consideration in a proposed trial and the fact that the trial begins with an "honest null hypothesis." Clinical equipoise is the situation in which there is no consensus in the expert clinical community about the comparative merits of the two alternatives to be tested. Clinical equipoise is a necessary prerequisite for an ethical clinical trial.

Statistical Power

Statistical power refers to the ability of a trial to detect a clinically important effect of the treatment when it is truly present. Statistical power is most often inadequate owing to insufficient sample size. Inadequate power can lead to the situation in which a truly effective therapy is rejected because the experiment was unable to detect a difference between the arms of the trial.

PART II

RESPONSE BY

THE CANADIAN AIDS SOCIETY

TO

OPEN ARMS AND ALTERNATIVE CLINICAL TRIAL DESIGNS

A Paper Prepared by Martin T. Schechter, MD, MSc, PhD
for the Expert Advisory Committee on HIV Therapy
March 1990

April 6, 1990

INTRODUCTION

In his paper, Dr. Schechter sets out to explore options to traditional, controlled clinical trials that would provide greater access to experimental treatments for persons with AIDS/HIV. The Canadian AIDS Society (CAS) welcomes any discussion of ways to improve access. However, CAS is of the opinion that Dr. Schechter's paper is seriously flawed, in that it does not fully explore all the options and is heavily biased in favour of the traditional research methodologies favoured by the scientific establishment. CAS also disagrees with the paper's conclusion that the establishment of catastrophic thresholds is the preferred option.

ACCESS TO TREATMENTS

Persons coping with a catastrophic (i.e., life-threatening) illness should have access to experimental treatments that have shown promise but that have not yet been fully tested and licensed for sale to the general public. This is known as catastrophic rights, a term developed by the British Columbia Civil Liberties Association. Catastrophic rights are a fundamental human right. CAS believes that access to experimental treatments can be provided without adversely affecting the testing that is required to fully investigate these treatments. To be more specific: Allowing this access would not invalidate the results of the clinical trials and would not unduly lengthen such trials. CAS is therefore in favour of a system that places no restrictions on access to promising experimental treatments by persons in a catastrophic situation. The reality, unfortunately, is that the current system of controlled trials places many restrictions on access. Dr. Schechter's recommendations would do little to change that.

One major flaw that runs through Dr. Schechter's paper is the assumption that product testing and treatment are one and the same. They are not. It is unethical to force people to enter clinical trials to seek out a promising experimental treatment. It is unethical because people entering the controlled clinical trial are subject to randomization: they do not know whether they will be getting the treatment being evaluated or a control therapy—either a placebo or another drug being used as a "standard" therapy for the drug in question. While randomization may be important to the conduct of a clinical trial, it is not in the best interests of a patient seeking treatment. It is also unethical because people enrolled in a clinical trial are subject to strict limitations in terms of the drug dosage and their ability to take other medicines concurrently. Therefore, we should not confuse product testing with treatment. Clinical trials are designed for product testing. People should be recruited for

clinical trials on the basis of their desire to participate in the testing of an important, new, experimental treatment, not on the basis that enrolling in the trial is their *only chance* of receiving the treatment in question. A separate mechanism, completely apart from the trial, must be found to make the experimental treatment available to people who do not wish to participate in the trial or who do not meet the entrance criteria.

DR. SCHECHTER'S OPTIONS

The thrust of Dr. Schechter's paper is that there are only one or two options to controlled trials, and, if they don't work, there is nothing that can be done. There is no openness in the paper to other options, perhaps because Dr. Schechter does not understand the situation from the point of view of the person living with AIDS. Dr. Schechter's position is remindful of the position taken by the scientific establishment several years ago that there was no alternative to the use of double-blind, placebo-controlled trials when no standard therapy existed for an infection. It has taken several years, but scientists now admit that there are alternatives and that they need to be explored.

In Section 9.1, "Options for Open-Armed Trials," Dr. Schechter lists two options that he feels should be considered.

1. Use of alternative designs instead of open-armed trials.
2. A pilot study of an open-armed trial.

Let us examine each of his options.

Most of the alternative designs discussed by Dr. Schechter are intended to improve the rapidity of clinical trials or reduce the number of participants required. CAS believes these designs should be incorporated into clinical trials whenever feasible. But they do not provide improved access to the treatments being tested. One alternative design outlined by Dr. Schechter is the relaxation of eligibility criteria and the stratification of the trial analysis. This might allow more people to take part in the trials, but it does not solve the access problem because some people still won't be able to take part in the trial and, as explained above, because people enrolling in a traditional clinical trial do not know if they will receive the experimental treatment or a control therapy.

Dr. Schechter then examines the option of a clinical trial with an open arm—i.e., one in which patients that are eligible for the trial are offered a choice of taking the new treatment directly or entering the control arm of the trial (where they will be subject to randomization). This would be an improvement over the current system of controlled trials in that it would enhance access to the experimental treatment, though it falls short of the unrestricted access that CAS favours. The open-arm concept is worth pursuing because it would encourage more people to participate in the trial and would therefore provide more data on the treatment being evaluated.

But, having presented the concept of an open arm, Dr. Schechter then proceeds to build a case against it. His bias is obvious. However, the arguments he presents against open arms are speculative or hypothetical in nature. He worries that not enough people would sign up for the control arm; or that too many people would drop out or switch from the control arm to the open arm in mid-trial; or that the results of the trial would be biased if too many people selected the open arm. CAS believes that enough people would volunteer for the control arm either out of a genuine desire to assist others by helping science find a successful treatment for HIV disease, or out of real uncertainty as to which of the treatments being compared is more effective (or less toxic). The concept of an open arm ought not to be dismissed on the basis of fears of what might happen. The time has come to pilot-test the open-arm concept. (Should such a pilot proceed, the "requisite conditions" and "precautionary steps" recommended by Dr. Schechter will need to be examined more closely; CAS believes that at least some of them are inappropriate.) It should be noted, however, that there is considerable mistrust of the scientific community on the part of persons with AIDS/HIV because of the unethical way clinical trials have been conducted. Researchers and organizations representing persons with AIDS/HIV will need to work closely together to enable the open-arm concept to succeed.

CATASTROPHIC THRESHOLD

Earlier in his paper, Dr. Schechter introduced the concept of a catastrophic threshold as an alternative to the open arm, and it is this option he recommends. Under this concept, for each new treatment being tested, a threshold would be defined, and persons beyond that threshold would be excluded from the clinical trial and would be given access to the treatment at the same time as it was being tested in the trial. While the definition of the threshold would vary from one treatment to the next, Dr. Schechter indicates that it is meant to capture persons with an infection for which there is no standard therapy; persons who are intolerant to the standard therapy or who are deteriorating despite standard therapy; and persons in the

terminal phases of the illness. This option differs little from the current situation. To use the example of the ddI clinical trial, individuals who are intolerant to AZT (the control therapy), or who are deteriorating despite AZT, are not eligible for the clinical trial. If they are sufficiently ill, they can get ddI through another mechanism, the Emergency Drug Release Program. Under Dr. Schechter's proposed option, depending on the definition of the threshold, it is possible that more people who do not qualify for the trial would have access to the experimental treatment than is currently the case. However, we would still have a situation where anyone eligible for the clinical trial would have no other option than to enter the trial to receive the experimental treatment and would not know whether he or she was receiving the treatment or the control therapy.

Aside from the fact that the catastrophic threshold concept does not solve the access problem, CAS has a number of other concerns about the concept as presented in Dr. Schechter's paper:

- The description of catastrophic threshold is too restrictive. A person might have a severely depressed immune system—say, a T-cell count of 30 and holding—and not fit the description because he or she is not "deteriorating."
- It would be unacceptable to have the threshold determined "through consensus among investigators, pharmaceutical companies, regulators, and community groups." The first two groups have a vested interest in keeping the definition as narrow as possible. Given the history of clinical trials and the disparity in the objectives of the various players, it would likely be very difficult to reach a consensus. If the concept of a catastrophic threshold is ever pursued, CAS believes it would be more appropriate to have this issue settled by medical professionals in consultation with representatives of persons with HIV/AIDS.
- Having to establish a new, precise definition of the catastrophic threshold for each new therapy would be cumbersome and time-consuming.
- CAS would not exclude "geographic accessibility" from any definition of catastrophic threshold until some evidence is presented that the new national clinical trials network resolves the problem of access to trials for people in rural or remote areas.

CONCLUSION

Dr. Schechter's paper defends traditional research practices. It does not deal effectively with the ethical or human rights issues that have arisen as a result of the AIDS crisis and that challenge these practices. As we have said, it is unethical to force people to enter clinical trials to seek out a promising new drug. Alternatives have to be devised.

A mechanism must be developed, completely apart from the clinical trial process, to provide experimental treatments to persons who are not eligible for the clinical trials or who choose not to enter the trials. At the same time, the concept of a clinical trial with an open arm should be pursued. This would produce the following situation:

- *Truly voluntary clinical trials*, where no one is forced into the trials to seek out the treatments being tested.
- *Open arms* within the trial, providing a limited form of access to the treatments being tested for those who are eligible for the trials and who wish to participate but who do not wish to enter the controlled arms.
- *Full access* outside the trial to the treatments being tested.

The scientific community and organizations representing persons with AIDS/HIV should be working together to explore and develop these alternatives.

Santé et Bien-être social Canada
Health and Welfare Canada

Canada

ESSAIS À OPTION LIBRE
ET
AUTRES PLANS D'ESSAIS CLINIQUES

RAPPORT PRÉPARÉ PAR
MARTIN T. SCHECHTER, M. D., M. Sc., PH. D.

ET

POSITION DE LA SOCIÉTÉ CANADIENNE DU SIDA

Publication autorisée par le ministre de la Santé nationale et du Bien-être social

Santé et Bien-être social Canada
Décembre 1990

)D-90-8

© Ministre d'Approvisionnements et Services Canada

1990

N° de catalogue : H42-2/39-1990

ISBN 0-662-57741-8

Ce rapport a été préparé par le Dr Martin T. Schechter, de l'Université de la Colombie-Britannique, à la demande de la Direction des médicaments, Direction générale de la protection de la santé (DGPS), Santé et Bien-être social Canada.

Le rapport du Dr Schechter, qui constitue la première partie du présent document, a été soumis au Comité consultatif expert sur les médicaments anti-VIH de la DGPS, qui l'a entériné. La position de la Société canadienne du sida, qui siège au Comité, est présentée dans la deuxième partie du présent document.

Les opinions et recommandations du présent rapport sont celles des auteurs et ne représentent pas nécessairement celles du ministère de la Santé nationale et du Bien-être social.

Novembre 1990

TABLE DES MATIÈRES

Page

PREMIÈRE PARTIE

1. INTRODUCTION 3

2. DÉFINITIONS 5

3. APERÇU GÉNÉRAL 9

4. EXIGENCES ÉTHIQUES D'UN ESSAI CLINIQUE CONTRÔLÉ 10

5. ESSAIS CONTRÔLÉS PAR PLACEBO 11

5.1 Point de vue de la collectivité 11

5.2 Point de vue scientifique 12

5.3 Point de vue éthique 13

6. OPTION LIBRE 14

6.1 Point de vue de la collectivité 14

6.2 Point de vue scientifique 16

6.3 Point de vue éthique 19

7. LES DROITS DES CATASTROPHÉS ET LE CONTRÔLE SOCIAL DES TRAITEMENTS 22

8. LE SEUIL CRITIQUE 25

9. SOLUTIONS DE RECHANGE ET RECOMMANDATIONS 28

9.1 Solutions autres que les essais à option libre 28

9.2 Autres plans d'essai proposés 30

9.2.1 Analyse séquentielle 30

9.2.2 Randomisation inégale des sujets 30

9.2.3 Abaissement des niveaux de confiance traditionnels 31

9.2.4 Assouplissement des critères d'admissibilité 31

9.2.5 Schémas adaptatifs de répartition et randomisation préalable 32

9.3 Accès au traitement : recommandations en cas de situation critique 32

9.3.1 Seuil critique 33

TABLE DES MATIÈRES (suite)

Page

RÉFÉRENCES 34

GLOSSAIRE 36

DEUXIÈME PARTIE

POSITION DE LA SOCIÉTÉ CANADIENNE DU SIDA 43

PREMIÈRE PARTIE

1. INTRODUCTION

Des essais à options libre et parallèle ont été proposés comme solutions de rechange aux essais contrôlés traditionnels pour des raisons humanitaires et éthiques. Le présent document donne un aperçu des autres plans d'essais cliniques de médicaments anti-VIH, particulièrement l'essai à option libre, et cerne leurs avantages et désavantages relatifs.

Le présent document est fondé sur :

- les soumissions et lettres envoyées au Comité consultatif expert sur les médicaments anti-VIH ou à la DGPS par
  - J. Braff (Société canadienne du sida),
  - L. Jackson,
  - M. Hulton,
  - B. Willoughby,
  - A.A. Lynch,
  - J. Dixon (B.C. Civil Liberties Association),
  - D. Salisbury et M. Schechter,
  - W.R. White (Association canadienne de l'industrie du médicament), et
  - S. Khan (Direction des médicaments);
- plusieurs documents de fond distribués au Comité; et
- un examen approfondi du Comité.

Le présent document tente de donner un aperçu général des divers points de vue et solutions.

La question fondamentale est essentiellement l'accès à des traitements non validés ou de recherche. On espère, grâce à cette analyse, pouvoir trouver une solution qui permette d'accroître les libertés individuelles sans que cela n'entraine de répercussions sur la validité scientifique et la protection du public.

Selon Dixon, il faudrait que la solution :

> « soit, d'une part, aussi large que possible afin de refléter le sens de l'autodétermination des Canadiens en ce qui a trait à ce qui les touche le plus au plan personnel et intime, et, d'autre part, assez restreinte pour ne pas compromettre les intérêts du public servis par le contrôle social des traitements[1] ».

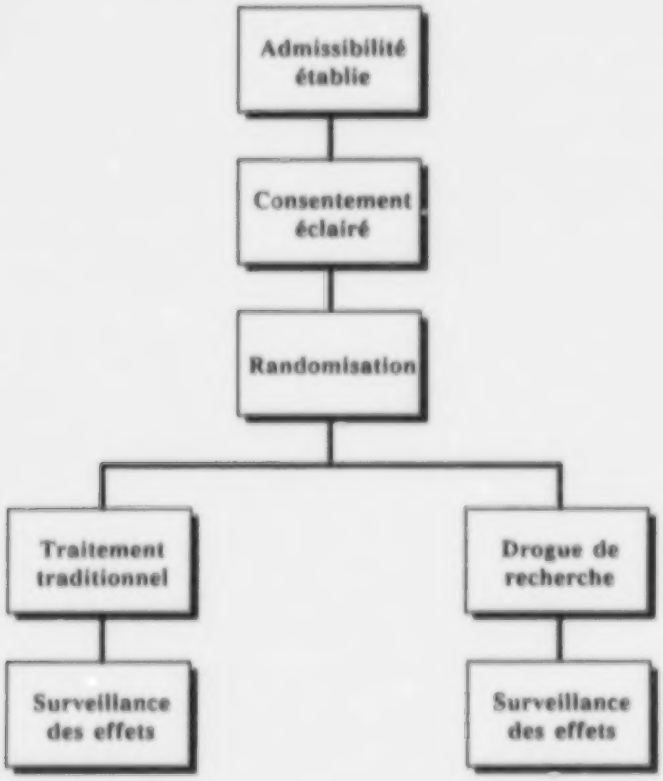

Figure 1 : **Essai contrôlé traditionnel avec randomisation**

2. DÉFINITIONS

Afin qu'ils soient plus faciles à comprendre, certains termes devraient d'abord être définis. Les lecteurs qui ne sont pas au fait de la terminologie sont invités à consulter le glossaire à la fin du document avant de lire le rapport.

- Essai contrôlé traditionnel avec randomisation

  Les sujets admissibles qui y consentent sont répartis de façon aléatoire afin de recevoir soit la drogue de recherche ou le médicament habituel, et les résultats sont ensuite évalués (voir figure 1). Ainsi, dans le cadre de l'essai traditionnel, seuls les sujets admissibles qui participent à l'essai peuvent recevoir la drogue de recherche.

- Essai contrôlé et randomisé à option libre

  Dans le cadre d'un essai clinique à option libre, les sujets admissibles peuvent choisir de recevoir la drogue de recherche sans restrictions ou de participer à un essai contrôlé.

  La figure 2 représente un diagramme d'un essai contrôlé et randomisé à option libre. Lorsque l'admissibilité a été établie, on consulte le sujet et on lui fait choisir entre l'essai à option libre (la colonne de gauche de la figure 2) ou l'essai contrôlé (la colonne de droite de la figure 2). Dans chaque cas, les chercheurs doivent obtenir le consentement éclairé du patient. Ceux qui choisissent l'essai à option libre reçoivent la drogue de recherche en toute connaissance de cause et font l'objet d'un suivi. Quant aux sujets qui préfèrent l'essai clinique, ils sont répartis de façon aléatoire en deux groupes : le groupe expérimental et le groupe témoin.

  L'avantage de ce plan est qu'il permet aux patients de choisir la drogue de recherche, s'ils le désirent, et de bénéficier ainsi d'une certaine autonomie. Il faut préciser que, dans ce plan, l'option libre n'est offerte qu'aux personnes qui sont admissibles à l'essai contrôlé.

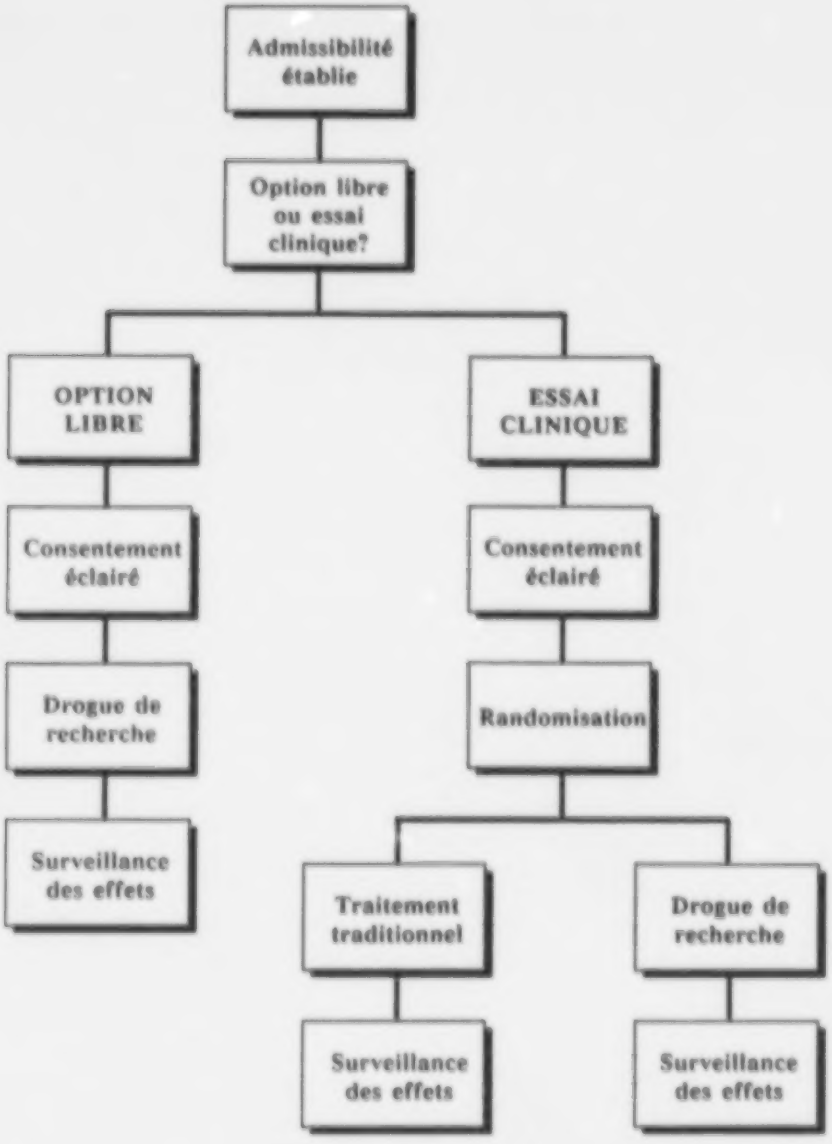

Figure 2 : **Essai contrôlé et randomisé à option libre**

- Option parallèle

  Dans le cadre d'un autre genre d'essai, que les Américains appellent « option parallèle », la drogue de recherche est distribuée sans randomisation aux personnes qui ne peuvent pas participer à l'essai randomisé parce qu'elles ne satisfont pas aux critères d'admissibilité, qu'elles ne peuvent avoir accès au centre de recherche pour des raisons d'ordre géographique ou logistique, ou que l'essai n'est pas recommandé en raison de leur état de santé ou d'un échec dans le cadre d'un essai contrôlé antérieur. Parmi les personnes qui peuvent participer à un tel essai, notons :

  a) les personnes souffrant d'une affection reliée au sida pour laquelle il n'existe aucun traitement traditionnel (la leucoencéphalopathie multifocale progressive, par exemple);

  b) les personnes pour lesquelles le traitement habituel a échoué;

  c) les personnes qui n'ont pu tolérer le traitement habituel;

  d) les personnes qui présentent des affections concomitantes ne leur permettant pas de participer à l'essai, mais pour lesquelles la drogue de recherche n'est pas absolument contre-indiquée;

  e) les personnes qui prennent d'autres médicaments ne leur permettant pas de participer à l'essai, mais pour lesquels le nouveau traitement n'est pas absolument contre-indiqué;

  f) les personnes qui ne peuvent participer à l'essai contrôlé pour des raisons d'ordre géographique; ou

  g) les personnes qui sont trop malades pour participer à un essai contrôlé.

- Essai contrôlé et randomisé à option parallèle

  Contrairement aux essais à option libre, dans lesquels les mêmes sujets admissibles à l'essai peuvent choisir l'option libre, l'option parallèle n'est offerte qu'à ceux qui ne veulent pas ou ne peuvent pas participer à l'essai clinique. Ce plan peut avoir plusieurs variations, selon le stade de l'infection à VIH et les raisons menant au choix de l'option parallèle. La figure 3 représente le diagramme d'un essai contrôlé et randomisé à option parallèle.

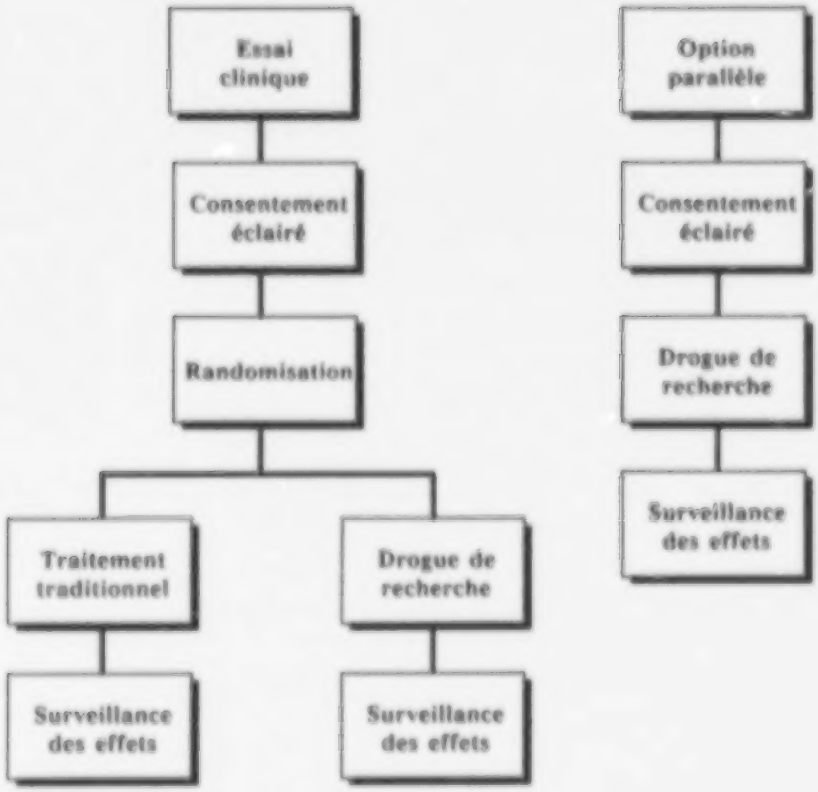

Figure 3 : **Essai contrôlé et randomisé à option parallèle**

3. APERÇU GÉNÉRAL

La question des solutions de rechange et de l'accès aux traitements concerne principalement les cas où le traitement en cause n'est pas utilisé présentement et ne serait pas offert en dehors de l'étude. C'est le cas de la plupart des agents thérapeutiques anti-VIH (la didésoxyinosine, par exemple), mais pas nécessairement de tous (la colchicine, par exemple). Par contre, on peut songer à l'essai randomisé bien connu au cours duquel la mastectomie a été comparée à la tumorectomie pour le traitement du cancer du sein[2]. Les deux traitements étaient déjà offerts au public, alors l'option libre existait déjà en soi au moment de l'essai. Dans le cadre de cet essai clinique, les options libres ou parallèles n'auraient par conséquent pas été tellement utiles. En effet, elles sont avantageuses surtout lorsqu'un des deux traitements, ou les deux, ne sont disponibles que par le biais d'un essai. Le présent rapport traitera principalement de cette situation.

Il existe plusieurs points importants à considérer dans le choix de solutions de rechange permettant d'évaluer les médicaments anti-VIH. Le plus important est certes le stade de l'infection visé par le traitement. Les conditions reliées au VIH varient de l'état asymptomatique au sida proprement dit et l'approche peut, par conséquent, varier selon le stade de l'infection. La prévalence de l'affection cible doit également être prise en considération. Aux États-Unis, l'infection à VIH et le sida sont des maladies courantes. Par conséquent, la participation d'un grand nombre de personnes à un essai à option libre n'épuise pas le réservoir de sujets de l'essai randomisé et ne compromet donc pas sa validité. Il n'en va pas nécessairement de même lorsque l'affection cible est moins répandue, comme c'est le cas pour l'infection à VIH et le sida au Canada.

4. EXIGENCES ÉTHIQUES D'UN ESSAI CLINIQUE CONTRÔLÉ

Dans le cadre d'un essai clinique, on note deux principales exigences éthiques (en plus du consentement éclairé donné librement). La première est l'équilibre (*equipoise*), terme utilisé par Fried[3] et Freedman[4] pour décrire un état d'incertitude réelle quant aux avantages relatifs des traitements à l'étude. Si, par exemple, la communauté clinique s'entendait pour dire qu'un traitement est supérieur à un autre, il n'y aurait pas d'équilibre et l'essai manquerait de probité.

La seconde exigence, beaucoup moins appréciée que la première, est que l'essai doit être conçu et mené de façon à ce que l'équilibre soit compromis ou établi. En d'autres termes, l'essai doit donner des résultats scientifiques concluants qui indiquent que l'un des traitements est en fait supérieur ou que les traitements sont équivalents. L'essai doit par conséquent présenter des validités interne et externe (voir le glossaire). Un essai qui ne permet pas de résoudre la question scientifique sous-jacente manque de probité *et pour les participants et pour les personnes qui pourraient recevoir le médicament en dehors de l'essai.*

5. ESSAIS CONTRÔLÉS PAR PLACEBO

Il faut accorder une attention spéciale aux placebos et essais contrôlés par placebo. En général, les placebos sont utilisés à défaut de traitement traditionnel pour la maladie à l'étude, et en présence d'une drogue de recherche. Il est important de noter que la question des essais contrôlés par placebo des médicaments anti-VIH pourrait bientôt ne plus se poser. Il existe déjà un médicament, l'AZT, qui sert au traitement du sida et, depuis peu, de l'infection à VIH symptomatique caractérisée par un dénombrement de cellules CD4 inférieur à 500. Par conséquent, les essais contrôlés par placebo menés auprès des patients atteints de ces affections ne sont plus éthiques et ne présentent aucun intérêt scientifique. Dès qu'un traitement traditionnel sera établi pour les stades antérieurs de l'infection à VIH, les essais contrôlés par placebo ne pourront plus être utilisés. Cela pourrait se produire très bientôt, selon les résultats des essais présentement menés avec l'AZT. De la même façon, la pentamidine en aérosol pourrait bien devenir la norme pour le traitement primaire de l'infection à VIH et pourrait servir de substance témoin dans les essais cliniques contrôlés.

5.1 Point de vue de la collectivité

En général, les regroupements de personnes touchées par le sida (PTS) considèrent que les essais contrôlés par placebo manquent de probité.

Au cours de l'atelier sur les essais VIH, tenu à London (Ontario) en novembre 1988, des représentants des PTS ont remis une liste de demandes, dont l'abolition de tous les essais contrôlés par placebo.

Dans le cadre de la V[e] Conférence internationale sur le sida, tenue à Montréal, LE GROUPE D'ACTION-SIDA[5] a présenté *Le Manifeste de Montréal*, selon lequel « les épreuves menées selon la méthode du placebo sont intrinsèquement contraires à la déontologie médicale si elles sont le seul moyen d'avoir accès à certains traitements ».

D'après un document préliminaire d'ACT UP[6] « les essais contrôlés par placebo représentent, en fait, un genre de roulette russe sanctionné par la médecine », et on y suggère que « lorsqu'il n'existe pas de traitement traditionnel, les nouveaux traitements devraient être comparés les uns aux autres ».

5.2 Point de vue scientifique

S'il n'existe pas de médicament standard et si le traitement expérimental consiste en une drogue de recherche, on considère qu'il est avantageux, au plan méthodologique, que le groupe témoin reçoive un placebo. Il y a eu de nombreux cas où, en raison du fait qu'un essai à double insu contrôlé par placebo n'a pas été utilisé, les conclusions non pas été valides. Heureusement, la plupart des chercheurs croient que les essais contrôlés par placebo n'auront bientôt plus leur place dans le domaine de l'infection à VIH. Cependant, à l'heure actuelle, ils s'entendent pour dire que, dans le cas des premiers stades de l'infection à VIH, les essais contrôlés par placebo sont toujours éthiques et justifiés au plan scientifique. Si un nouvel agent est proposé pour le traitement des premiers stades de l'infection à VIH, il devrait être comparé à un placebo jusqu'à ce qu'une norme soit établie.

La suggestion d'ACT UP, selon laquelle il faut éviter d'utiliser des placebos et évaluer les nouveaux traitements en les comparant les uns aux autres, comporte deux problèmes. D'abord, il faut disposer de deux drogues de recherche. Ensuite, il est difficile d'interpréter les résultats d'un tel essai. Si les deux drogues de recherche semblent équivalentes, on ne peut savoir si, par comparaison à une absence de traitement, elles sont toutes deux supérieures, inférieures ou inefficaces. Même si l'une des drogues de recherche semble préférable à l'autre, il n'est toujours pas possible de savoir si elle est ou non préférable à l'absence de traitement. On peut tenter de débattre toutes ces questions en faisant référence aux essais contrôlés traditionnels, mais le recours à ces contrôles comporte des pièges bien connus[7]. Voilà pourquoi la suggestion selon laquelle il faudrait éviter les placebos et comparer les drogues de recherche les unes aux autres n'est acceptable, au plan scientifique, que si on sait que l'une d'elles est préférable à l'absence de traitement. Le cas échéant, ce traitement serait déjà établi et l'utilisation des placebos ne serait plus pertinente.

On a aussi suggéré d'évaluer une drogue de recherche, en l'absence d'une norme thérapeutique, en comparant une forte dose et une dose plus faible de la drogue. On éviterait ainsi le recours à un placebo et on aurait une preuve indirecte de l'efficacité du médicament, s'il semble y avoir une relation dose-effet. Cependant, si les deux doses donnent des résultats aussi satisfaisants, il devient alors impossible de déterminer la possibilité d'un effet néfaste de chacune des doses.

On a également soulevé la possibilité d'utiliser dans le cadre d'un tel essai, une dose qui n'est tout simplement pas active qui servirait ni plus ni moins de placebo. Il ne serait alors pas nécessaire d'utiliser un placebo, mais, au plan scientifique, il ne s'agirait que d'une solution superficielle.

En résumé, la plupart des chercheurs trouveraient impensable de rejeter complètement tous les essais avec placebo. En effet, cela équivaudrait à l'époque de l'incertitude scientifique, et ne servirait ni les intérêts de la société, ni ceux des patients.

5.3 Point de vue éthique

Les comités de déontologie et les éthiciens ont souvent recommandé l'utilisation des essais contrôlés par placebo. Le principe d'équilibre est tout aussi important dans un essai contrôlé par placebo que dans tout autre essai. Les essais contrôlés par placebo sont conformes au principe du meilleur traitement disponible, lorsqu'il n'est effectivement pas possible de déterminer si le nouveau traitement est préférable, pire ou équivalent à l'absence de traitement.

On croit à tort, cependant, que les essais contrôlés par placebo manquent essentiellement de probité. La raison en est la conception optimiste selon laquelle tous les traitements sont bénéfiques et, par conséquent, supérieurs au placebo. C'est probablement ce genre de malentendu qui motive certains groupes à exiger l'abolition de tous ces essais.

Cet optimisme du public est compréhensible, vu la confiance que nous accordons à la technologie médicale et vu la conclusion à laquelle nous arrivons naturellement : lorsqu'un nouvel agent atteint la phase III de l'évaluation clinique, il doit être bénéfique. Cependant, l'histoire de la médecine est émaillée d'exemples qui viennent contredire cette croyance. La congélation gastrique, la ligature de l'artère thoracique interne et le clofibrate sont des exemples de traitements qui semblaient bénéfiques, mais qui se sont révélés moins efficaces que les placebos ou les procédures factices durant des essais contrôlés. En ce qui concerne le sida, on peut penser à la cyclosporine, qui a d'abord été recommandée comme traitement, simplement à la lumière d'un petit nombre de cas, mais qui plus tard s'est révélée non seulement inefficace, mais bien néfaste, c'est-à-dire pire que le placebo. La statistique la plus révélatrice, en ce qui concerne l'infection à VIH et le sida, est que plus de 70 agents ont été considérés comme traitement, mais seulement l'un d'entre eux s'est révélé efficace au plan clinique, alors que plusieurs agents, comme la cyclosporine[8], la castanospermine[9] et le sulfate de dextran[9] pouvaient en fait être nocifs.

6. OPTION LIBRE

Concentrons-nous maintenant sur la question de l'option libre, qui constitue le sujet principal de ce document. Malheureusement, cette question est de loin la plus controversée.

6.1 Point de vue de la collectivité

Les organismes communautaires et leurs partisans sont généralement en faveur de l'essai à option libre. Les points de vue dominants sont ceux des gens qui, comme Gieringer, remettent en question tout le procédé de réglementation en prétendant que le consentement éclairé du malade, plutôt que les règlements, devrait être le seul déterminant de l'accès à une drogue de recherche[10]. D'autres sont plus modérés et favorisent l'option libre tout en reconnaissant la nécessité de mener simultanément un essai clinique contrôlé. Dans le cadre de l'atelier sur les essais VIH, tenu à London (Ontario) en novembre 1988, des représentants des PTS ont demandé que les essais de drogue de recherche comprennent une option libre.

Dans son exposé présenté au Comité consultatif expert sur les médicaments anti-VIH au nom de la Société canadienne du sida, Braff recommande fortement que les essais comportent une option libre. En effet, selon lui :

> « l'option libre devrait être partie intégrante de tous les essais... si les communautés pharmaceutiques et de chercheurs acceptent ce fait, de grands projets seront réalisés ».

Les arguments généraux apportés en faveur des essais à option libre sont les suivants :

a) Selon certains, l'option libre est en soi plus éthique et humanitaire, car elle permet aux malades de choisir plus librement leur traitement médical que ne le permet l'essai contrôlé et randomisé traditionnel.

   Grâce à l'essai à option libre, le malade bénéficie d'une certaine autonomie, car il peut décider de recevoir la drogue nouvelle. Selon de nombreux tenants de ce genre d'essai, les malades peuvent alors disposer de leur propre corps comme ils l'entendent et recevoir le médicament qu'ils désirent lorsqu'ils souffrent d'une maladie potentiellement mortelle. Cet argument est particulièrement valable si on qualifie les différents stades de l'infection à VIH de critiques.

b) Selon certains organismes communautaires, l'essai à option libre est particulièrement bénéfique du fait qu'il peut constituer le seul genre d'essai auquel des groupes organisés de sujets voudront participer.

c) Un autre avantage de l'essai à option libre concerne la participation des autres sujets à l'essai randomisé. De nombreux auteurs ont évoqué cet argument. En effet, selon Braff :

> « l'essai à option libre est particulièrement avantageux, car les chercheurs sont presque assurés que les sujets se plieront aux règles établies dans le cadre de l'essai ».

D'après ACT UP :

> « si les personnes qui participent à un essai veulent recevoir le médicament à tout prix, elles seront prêtes à tout pour y participer; si le médicament est cependant offert en dehors de l'essai aux personnes qui en ont absolument besoin, celles qui participent à l'essai se conformeront plus facilement aux règles de l'essai[11] ».

Hulton croit, pour sa part :

> « que les statistiques doivent devenir plus conformes à la réalité. En effet, si on veut qu'un plus grand nombre de sujets se conforment au traitement, il faudra encourager le processus démocratique et les études comparatives ».

Delaney traite, quant à lui, de la situation aux États-Unis en déclarant que :

> « les centres d'études sur le sida font état de l'utilisation répandue d'autres traitements concomitants, des mensonges fréquents et même de la corruption observés chez les gens qui désirent participer à une étude; on parle aussi des médicaments échangés entre les malades afin qu'ils soient moins susceptibles de recevoir un placebo, et de l'abandon rapide des sujets qui apprennent qu'ils reçoivent un placebo... Si les malades pouvaient obtenir le traitement d'une autre façon, il ne serait pas nécessaire de les forcer à participer aux études cliniques. Les sujets qui participeraient de leur plein gré deviendraient alors simplement des sujets de recherche, et leur participation aux études ne serait alors pas seulement une tentative désespérée pour sauver leur vie[12] ».

d) Les partisans des essais à option libre font également remarquer que certaines informations scientifiques proviennent des personnes qui choisissent l'option libre. Comme ces personnes seraient suivies, elles constitueraient une sous-population de personnes qui reçoivent le nouveau médicament. On pourrait alors obtenir les informations concernant les effets secondaires et la toxicité du médicament, ainsi que certaines informations sur ses avantages. Si les personnes qui participent à l'essai à option libre n'étaient pas admissibles à l'essai en raison de détails techniques liés aux critères d'admissibilité, mais si elles pouvaient éventuellement prendre le médicament, l'option libre pourrait alors apporter une certaine connaissance « pratique » du médicament qui ne proviendrait pas de l'essai.

e) L'avantage de l'essai à option libre le plus souvent cité par ses tenants et par les organismes communautaires est que ce type d'essai permet à plus de gens d'avoir accès à la drogue nouvelle à un des premiers stades de l'évaluation. Comme le dit Delaney :

> « Nombre de malades et leur entourage trouvent qu'il est moralement répugnant d'interdire à des personnes l'accès à un traitement qui pourrait sauver des vies, et ce, pour obliger quelques-uns d'entre eux à prendre part à des études cliniques[12] ».

6.2 Point de vue scientifique

Dans l'ensemble, la communauté scientifique est beaucoup moins enthousiaste quant à l'utilisation des essais à option libre et, généralement, n'accepte pas qu'on prétende qu'une évaluation opportune mais rigoureuse, dans le cadre d'essais cliniques, n'est pas humanitaire. Richman déclare sans détour que :

> « la distribution libre de médicaments non éprouvés ne dénote aucun humanisme; en fait, cette approche retarde souvent, pour les malades dans le besoin et les travailleurs de la santé, l'accès à l'information cruciale qui permettra de prolonger la vie et de réduire la souffrance ».

Richman ajoute :

> « au contraire, des études cliniques bien conçues portant sur des drogues de recherche permettront de soulager les personnes qui souffrent le plus et seront les plus bénéfiques, sans contredit à long terme, et presque certainement à court terme[13] ».

À l'appui de cette affirmation, il existe des arguments qui vont à l'encontre de ceux apportés en 6.1, ainsi que des problèmes méthodologiques que peuvent générer les essais à option libre.

- **Généralités**

  Les scientifiques seraient d'accord avec l'argument exposé en 6.1 (d), selon lequel les personnes qui choisissent l'option libre fournissent des renseignements utiles. Du point de vue scientifique, de telles personnes constitueraient, en effet, une sous-population et permettraient d'obtenir des renseignements relatifs aux effets secondaires et à la toxicité. Cependant, on ne pourrait obtenir de données scientifiques valables quant à l'efficacité potentielle et réelle du médicament, en raison de l'absence de groupe témoin adéquat pour les sujets de l'option libre. On pourrait dans ce cas former des groupes témoins historiques ou contemporains à partir d'autres populations, mais cette approche comporte des problèmes méthodologiques bien connus[7].

- **Introduction du biais**

  On sait bien que les sujets de l'essai contrôlé diffèrent de ceux qui choisissent l'essai à option libre en vertu du biais de volition et du biais relatif à l'observance. Par conséquent, il y aura un biais pour un sous-ensemble de la population totale des bénéficiaires éventuels. Même si l'essai présente une validité interne, sa validité externe (et, par conséquent, les possibilités de généralisation) pourrait être compromise. L'importance du biais dépendra de la proportion relative de sujets qui choisiront l'option libre, par rapport à l'essai traditionnel. Si, par exemple, 90 p. 100 de tous les sujets admissibles choisissent l'option libre et que seulement 10 p. 100 des sujets choisissent l'essai contrôlé, le biais pourrait être prononcé. Si on s'apercevait de cet état de faits à un des premiers stades de l'essai, ce dernier pourrait ne plus être considéré comme éthique, car il ne remplirait pas la deuxième exigence éthique, c'est-à-dire qu'il ne résoudrait pas définitivement la question scientifique. Par contre, si 90 p. 100 des sujets admissibles choisissaient l'essai randomisé, le biais serait minime. On pourrait évaluer l'importance du biais en comparant les résultats de ceux qui choisissent l'option libre aux résultats de ceux qui reçoivent la drogue nouvelle dans le cadre des essais contrôlés. L'obtention de résultats similaires pour les deux groupes prouverait l'absence de biais notables, alors que des résultats différents tendraient à prouver l'existence d'un biais et permettraient de douter de la validité externe de l'essai.

- **Recrutement**

  Imaginez qu'un médecin invite un sujet éventuel à participer à un essai à option libre contrôlé par placebo visant à évaluer un nouveau médicament anti-VIH. Le sujet apprend du médecin qu'on ne sait pas si le médicament pourrait se révéler bénéfique ou délétère. On lui dit néanmoins qu'il peut prendre directement le médicament s'il le désire en choisissant l'option libre, ou qu'il peut choisir un essai dans le cadre duquel la probabilité de recevoir le médicament, comme celle de recevoir un placebo, est de 50 p. 100. Il semble que peu de facteurs incitent à choisir l'essai contrôlé. Si le sujet désire se faire administrer le médicament, il peut choisir l'option libre du traitement, alors que s'il ne veut pas recevoir ce dernier, il peut tout simplement décider de ne pas participer à l'essai. Par conséquent, le sujet peut avoir le libre choix de son traitement en ne participant tout simplement pas à l'essai contrôlé.

  C'est cette solution qu'ont choisie des femmes qui ont évité l'essai randomisé visant à comparer la mastectomie et la tumorectomie locale[2,14] et qui ont tout simplement opté pour le traitement qu'elles désiraient suivre. On a donc connu d'importants problèmes de recrutement, et l'essai aurait pu échouer si on n'avait pas procédé à une modification du processus de randomisation[15].

  Dans sa thèse exposant le point de vue du médecin communautaire, Willoughby soulève la possibilité de problèmes de recrutement lorsqu'il écrit :

  > « L'établissement d'une option libre peut avoir d'importantes répercussions sur le déroulement de l'essai. Certains insisteront sans aucun doute pour recevoir le médicament plutôt que d'être randomisés, selon ce qu'ils comprennent et ce qu'ils croient relativement à l'agent en question... [mais] nombre de personnes infectées par le VIH apprécient la valeur des études traditionnelles ».

- **Conséquences relatives à la taille de l'échantillon**

  Si, pour les raisons précitées, une proportion importante de sujets choisissait l'option libre, cela pourrait gravement compromettre les chances de recruter des sujets pour l'essai contrôlé, particulièrement lorsqu'on étudie un état pathologique relativement rare. La pire chose qui pourrait se produire serait qu'on ne puisse recruter suffisamment de sujets pour effectuer l'essai randomisé. Ce dernier ne serait donc pas assez représentatif au plan statistique pour permettre de déceler des différences importantes;

par conséquent, les possibilités de mésestimer un nouveau médicament qui pourrait en fait se révéler utile seraient accrues, ce qui pourrait causer un tort important aux personnes affectées, qu'elles participent ou non à l'essai.

- **Abandons et permutations**

  Les sujets de l'essai randomisé auraient toujours le choix d'abandonner ce dernier et de choisir l'option libre pour recevoir le médicament. Par conséquent, la présence d'une option libre pourrait accroître l'incidence d'abandons dans le cadre de l'essai clinique même, à la fois chez ceux qui prennent le médicament et chez ceux qui reçoivent le placebo. La situation entraînerait des problèmes d'analyse et exacerberait les problèmes reliés à la taille de l'échantillon (voir ci-dessus).

- **Problèmes de subventions**

  Il existe un autre problème potentiel : les subventions. Qui doit payer pour les options libres? Ces dernières vont, de toute évidence, causer un accroissement marqué du coût des essais. Est-il raisonnable d'exiger qu'une compagnie pharmaceutique défraie les coûts d'une option libre, alors qu'on n'a nullement besoin de cette option pour démontrer l'efficacité d'un produit? Une telle exigence pourrait dissuader les compagnies de poursuivre l'évaluation de certains produits, et cela pourrait encore accroître la période précédant l'utilisation répandue d'un traitement efficace.

6.3 Point de vue éthique

Nous ne possédons pas autant de renseignements sur les diverses opinions au plan éthique sur les essais à option libre. Il est à noter, cependant, que l'opinion des éthiciens n'est pas unanime. Tandis que certains trouvent ces essais plus éthiques et plus humains, nombre d'éthiciens s'opposent au concept de la prestation libre de traitements non éprouvés. Soulignant les difficultés éventuelles d'inscrire des sujets dans des essais contrôlés, alors qu'il est facile pour eux de choisir une option libre, Freedman déclare que :

> « Si on ne termine pas ces essais, on ne servira ni la cause des patients eux-mêmes, qui servent de cobayes pour des traitements dont l'efficacité n'est pas encore prouvée, et qui paient pour ce privilège, ni celle des futurs patients à qui on refuse l'avantage d'être soignés à l'aide de traitements déjà éprouvés[16] ».

On a soulevé les points suivants quant aux répercussions morales des essais à option libre.

- **Généralités**

  L'une des principales raisons (voir 6.1 (e)) qui fait qu'on considère les essais à option libre comme plus conformes à l'éthique et plus humanitaires que les autres essais est que plus de malades auraient accès à la drogue nouvelle à un des premiers stades de son évaluation. Malheureusement, l'argument comporte un piège. L'option libre ne constituera un véritable avantage que si le médicament se révèle bénéfique. Elle constituera un désavantage important si on s'aperçoit que le médicament est nocif. Un essai à option libre visant à évaluer l'efficacité de la cyclosporine, par exemple, aurait exposé nombre de sujets additionnels à un traitement qu'on sait maintenant délétère[8]. Seul le recul permet de déterminer si le fait de pouvoir profiter tôt du médicament constitue un avantage ou un désavantage. Avant l'essai, s'il existe vraiment un état d'équilibre, cette situation est tout aussi susceptible de constituer un avantage qu'un désavantage pour les sujets ayant choisi l'option libre.

- **Considérations éthiques du point de vue des participants à l'essai**

  Un point de vue important, souvent négligé, est celui des participants à l'essai, c'est-à-dire les personnes qui rejettent l'essai libre et qui choisissent l'option clinique, sont randomisées et commencent à prendre le médicament étudié à leur insu. Il se pourrait très bien que la présence d'une option libre entraîne des problèmes de recrutement, ce qui obligerait les chercheurs à prolonger la période de recrutement et, par conséquent, la durée de l'essai randomisé, pour pouvoir obtenir un nombre suffisant de sujets. La résolution de la question scientifique s'en trouverait retardée, et les participants de l'essai seraient dans une position précaire. En outre, l'efficacité ne serait pas établie rapidement, et les sujets ayant choisi l'option qui finit par se révéler inférieure pourraient être soumis inutilement à un trop long traitement.

- **Considérations éthiques du point de vue du médecin**

  L'obtention du consentement éclairé dans un essai traditionnel suppose que le médecin informe tout sujet éventuel des risques et des avantages associés à l'étude, des autres traitements en jeu et du droit d'abandonner sans que les soins subséquents soient compromis. Elle suppose aussi que le médecin explique le concept d'équilibre au sujet, c'est-à-dire qu'il lui fasse comprendre qu'il n'existe pas de consensus quant à la meilleure option de l'essai.

  Dans le cas d'un essai à option libre, le médecin devrait aussi expliquer au sujet qu'il peut choisir l'option libre s'il veut tout simplement recevoir le nouveau médicament. De plus, du point de vue éthique, il ne pourrait pas ne pas offrir aux participants consentants le choix de passer de l'essai randomisé à l'option libre après le début de l'étude. Nous croyons que tous ces facteurs pourraient compromettre sérieusement pour le médecin les chances de pouvoir convaincre les sujets de l'existence de l'équilibre. Certains pourraient associer l'option libre au fait qu'on sait que le nouveau médicament est supérieur (ce qui ne peut être le cas si l'équilibre existe). On a déjà observé des problèmes de recrutement semblables. Dans le cadre de l'essai dont nous avons déjà parlé et qui vise à comparer la tumorectomie et la mastectomie dans le traitement du cancer du sein[2], nombre des problèmes de recrutement ont été attribués à une incapacité du médecin de convaincre ses patients qu'il existait un état d'équilibre[14].

En résumé, bien qu'il soit théoriquement possible pour un essai à option libre d'être moral et d'être valide à la fois au plan interne et au plan externe, cette situation se produira seulement si certaines conditions sont remplies. Ces conditions sont :

- qu'un sous-ensemble représentatif des bénéficiaires éventuels choisisse de participer à l'essai contrôlé et s'y astreigne jusqu'au bout;
- que l'option libre n'attire pas un nombre de sujets tel que l'essai contrôlé comprenne trop peu de sujets pour fournir des conclusions valables ou qu'il soit prolongé indûment; et
- que la présence d'une option libre ne compromette pas l'état d'équilibre maintenu par les chercheurs et par les médecins participants.

Malheureusement, l'expérience de certains chercheurs médicaux indique qu'il est peu probable que toutes ces conditions soient remplies. Nous croyons qu'un essai à option libre est susceptible de soulever des problèmes méthodologiques, logistiques ou éthiques importants, sinon fatals.

7. LES DROITS DES CATASTROPHÉS ET LE CONTRÔLE SOCIAL DES TRAITEMENTS

La question de l'accès à des traitements non éprouvés revient en fait à l'évaluation de deux droits importants : le droit de chacun de décider de son sort et le droit de l'État d'effectuer un certain contrôle paternaliste en vue de protéger le public.

Ces droits, parfois incompatibles, ont été étudiés en profondeur par J. Dixon et la B.C. Civil Liberties Association. En résumé, Dixon conclut que toute décision devrait être fondée sur la nature de la maladie et les perspectives d'avenir de chaque malade. En se servant de la migraine comme exemple d'une affection chronique souvent désagréable, mais non fatale, Dixon décrit les deux scénarios possibles pour le patient :

> « Dans un des cas, le malade jouit du droit tout à fait absolu de faire des recherches à travers le monde afin de trouver de nouveaux traitements pour son état, mais il n'a pratiquement aucune chance de succès; dans l'autre cas, le malade peut déléguer une partie de son autonomie à une autorité sociale et scientifique qui cherchera à trouver un remède en utilisant une méthode scientifique ».

Dans ces conditions, Dixon soutient que le dernier scénario est celui qui représente un choix raisonnable et juge qu'« un paternalisme très limité est acceptable, étant donné les avantages très substantiels procurés par un processus rigoureux ».

Cependant, certains soutiennent que la balance penche de l'autre côté lorsqu'on est en présence d'une pathologie pouvant entraîner la mort, telle que le sida, alors que les perspectives d'avenir sont beaucoup plus limitées pour le malade. Dixon soutient qu'« une pathologie potentiellement mortelle met en jeu un ensemble particulier de circonstances qui font que la liberté personnelle de choisir son traitement revêt une importance capitale[1] ».

Dixon poursuit en définissant le concept des droits des catastrophés, selon lesquels « un adulte présentant un état pathologique critique a le droit de choisir, en consultation avec son médecin, tout traitement qui ne cause aucun tort direct aux autres[1] ».

En général, cet argument fondamental est concluant. Cependant, une question importante sur laquelle on doit d'abord obtenir un consensus reste sans réponse : que veulent dire les termes « critique » et « catastrophé », particulièrement dans le contexte de l'infection à VIH? Il apparaît, bien qu'on n'en soit pas certain, que Dixon réserve ces termes pour le sida lui-même, mais d'autres semblent ne pas être d'accord avec lui. Freedman paraît plus restrictif, et fait remarquer que :

> « même s'il arrivait qu'on ne puisse aider un malade souffrant du sida, cela ne veut pas dire qu'on ne pourrait lui faire du mal... La mort d'une personne atteinte du sida n'est pas imminente à tel point qu'on ne puisse précipiter cette dernière en adoptant un mauvais traitement, et le sida n'est pas une maladie si terrible que la qualité de vie des personnes atteintes ne puisse être altérée davantage par un traitement inapproprié[16] ».

Par contre, Braff, dans sa thèse, semble beaucoup moins restrictif que Dixon et suggère que non seulement le sida déclaré mais tous les stades d'infection à VIH devraient être considérés critiques.

Nous croyons que le dernier argument, selon lequel tous les stades de l'infection à VIH sont sujets aux droits des catastrophés, présente plusieurs lacunes. Nous n'avons pas l'intention de minimiser ni les conséquences émotionnelles, psychologiques et sociales parfois dévastatrices que peut entraîner cette infection, ni la détérioration rapide de l'état de certains malades. Cependant, il devient maintenant de plus en plus apparent que la période médiane de survie au sida peut atteindre dix ans[17,18] et que cette période de temps s'allongera avec l'utilisation répandue des agents antiviraux ainsi que des mesures préventives[19]. On en est encore réduit aux conjectures pour ce qui est de savoir si toutes les personnes infectées verront inexorablement apparaître un dysfonctionnement progressif de leur système immunitaire et souffriront du sida; l'hypothèse opposée, qui veut qu'un sous-groupe de personnes résisteront à un effondrement total de leurs défenses immunitaires, jouit d'un appui considérable. Par conséquent, des personnes infectées par le VIH peuvent littéralement mener une vie normale et productive des décennies durant et, dans nombre de cas, leurs perspectives d'avenir globales sont aussi bonnes que celles de nombreuses autres personnes (p. ex., les cardiaques, les personnes souffrant de diabète labile, etc.)[17,18,19]. Les scientifiques, les organismes communautaires et, espérons-le, la société, voient de plus en plus l'infection à VIH comme une affection chronique traitable; il pourrait se révéler néfaste de soutenir aussi qu'une telle infection est critique. Les possibilités de causer du tort à une personne dans les premiers stades de l'infection à VIH sont, de toute évidence, beaucoup plus élevées que pour une personne atteinte du sida proprement dit. Le tort causé à la collectivité peut aussi

être important, car si on ne peut effectuer les essais nécessaires aux premiers stades de l'infection, il se peut qu'on ne réussisse jamais à trouver des agents qui puissent guérir ou maîtriser complètement cette infection.

Cependant, il est certain qu'il existe des cas qui ne peuvent qu'être considérés critiques. Nous croyons que *la balance doit pencher du côté du droit pour chaque malade de décider de son sort dans ces situations critiques et que toute solution de rechange concernant les essais devrait améliorer l'accès des malades à des traitements de recherche.* Voilà pourquoi nous aborderons maintenant le concept du seuil critique.

8. LE SEUIL CRITIQUE

Comme nous l'avons dit précédemment, il y a des personnes dont l'état, nous devons tous le reconnaître, est vraiment critique. Ce sont celles qui souffrent d'affections reliées au sida pour lesquelles il n'existe pas de traitement traditionnel, celles qui ne tolèrent pas les traitements courants ou dont l'état se détériore malgré les traitements, et celles qui sont en phase terminale. Il est à remarquer que ces critères correspondent à plusieurs des critères associés à l'option parallèle (c.-à-d., les conditions (a), (b), (c) et (g) de la rubrique « Option parallèle » de la section 2).

En effet, le concept du *seuil critique* a été proposé[20] au Canada à titre de solution de rechange à l'option parallèle qui satisfait elle aussi au critère ayant trait à l'accès accru aux différents traitements en vertu des droits des catastrophés.

Le concept du seuil critique s'explique ainsi : on doit définir dans l'évolution naturelle d'une pathologie un seuil qui, s'il est franchi, entraîne une situation critique; les personnes dans cette situation auraient accès à de nouveaux agents dans le cadre d'une « option libre pour les cas critiques », en même temps que ces agents sont évalués dans le cadre d'essais cliniques chez des personnes souffrant de la même maladie à des stades moins avancés. On comprend que ce seuil peut changer avec l'avancement de nos connaissances sur l'évolution naturelle des pathologies et les progrès des traitements. On pourrait arriver à une définition précise du seuil critique à un moment précis par un consensus entre les chercheurs, les compagnies pharmaceutiques, les personnes chargées de la réglementation et les organismes communautaires. Cependant, on considère habituellement que le seuil critique vise précisément les personnes dont il est question plus haut, soit les personnes atteintes du sida et pour lesquelles il n'existe aucun traitement courant, celles qui ne tolèrent pas les traitements courants, celles dont l'état se détériore malgré les traitements et celles qui sont tout simplement trop malades pour participer aux essais.

Certains critères associés à l'option parallèle aux États-Unis ont été volontairement omis des critères du seuil critique. Premièrement, le critère (f) (voir la rubrique « Option parallèle » de la section 2) incluerait les personnes vivant dans des régions éloignées des centres d'essai. Selon nous, ce critère s'applique essentiellement à la situation qu'on retrouve aux États-Unis, où seulement une fraction des personnes atteintes du sida ont eu accès aux essais cliniques en cours. ACT UP soutient que seule une faible proportion des personnes atteintes du sida ont accès aux 45 unités d'essais cliniques sur le sida. La situation canadienne est différente en soi. Nous ne voyons aucune raison, particulièrement depuis la formation du Réseau

canadien pour les essais VIH, pour laquelle une personne dont l'état ne dépasse pas le seuil critique et dont le médecin accepte de l'inscrire à un essai prospectif libre, ne pourrait pas avoir accès à l'essai clinique lui-même.

Les critères (d) et (f) de l'option parallèle laissent entendre que les personnes qui ne sont pas admissibles à l'essai à cause de maladies concomitantes ou des médicaments qu'ils prennent mais pour qui l'agent à l'étude n'est pas absolument contre-indiqué, devraient être exclues de l'essai et recevoir l'agent de toute façon dans le cadre de l'option parallèle. En général, nous ne voyons pas la logique de cet argument. Nous croyons que, si le médicament n'est pas vraiment contre-indiqué, on pourrait en venir à administrer le médicament à de telles personnes (s'il se révèle bénéfique) et que, par conséquent, ces dernières devraient faire parti de l'essai. Si on croit que les maladies concomitantes du malade ou les médicaments qu'il prend peuvent compliquer l'analyse des données de l'essai, particulièrement en ce qui a trait à la toxicité et aux effets secondaires, on pourrait analyser le cas de ces personnes séparément. L'argument selon lequel cette procédure accroîtrait inutilement le nombre de sujets de l'essai et les besoins en médicament n'est pas valide, puisque le nombre de ces personnes serait vraisemblablement peu élevé et, de plus, en appliquant les critères cités, toutes les personnes visées par la solution de rechange auraient reçu le médicament dans le cadre de l'option parallèle.

Les critères (d) et (f) pourraient aussi donner naissance à un ressentiment et à un sentiment de confusion considérables. Un sujet de l'essai contrôlé pourrait très bien connaître un sujet de l'option parallèle qui est au même stade de l'infection à VIH, mais à qui on permet de prendre directement le médicament en raison de ce qui pourrait être perçu comme une « lacune » dans les critères d'admissibilité à l'essai. De plus, ACT UP a reconnu les possibilités d'abus dans ces situations. En effet :

> « Si certaines personnes sont vraiment désespérées et veulent obtenir un médicament à tout prix, elles vont faire tout ce qu'elles peuvent pour être choisies et vont soit modifier leurs antécédents médicaux, soit ne pas donner tous les renseignements nécessaires sur les médicaments qu'elles prennent en concomitance[11] ».

Il en découle que des personnes admissibles à l'essai pourraient modifier leurs antécédents afin de devenir inadmissibles à ce dernier en vertu des critères (d) ou (f) et de pouvoir participer à l'option parallèle.

Le concept de seuil critique comporte un autre avantage : aucune des personnes qui se retrouvent dans l'option libre du fait que leur état dépasse le seuil critique n'est en fait admissible à l'essai randomisé. Par conséquent, aucun des problèmes éventuels liés au recrutement, à la taille des échantillons, aux abandons, etc.

mentionnés à la section 6.2 (« Recrutement » et « Conséquences relatives à la taille de l'échantillon ») en 6.2.3 et 6.2.4, ni aucun des problèmes d'éthique connexes (voir 6.3, « Généralités ») ne s'applique ici.

Mis à part les avantages relatifs aux procédures, nous croyons que le concept de seuil critique présente plusieurs autres avantages par rapport à l'option parallèle. Le terme « option » pourrait avoir pour certains une connotation de procédé fixe, alors que le terme « seuil » cherche à transmettre l'idée d'un procédé qui peut être modifié selon le médicament à administrer. Pour certains, l'« option parallèle » permet de contourner les procédures habituelles alors que l'expression « seuil critique » a été volontairement choisie pour donner l'idée de circonstance spéciale permettant un accès accru pour les malades dont l'état est critique.

9. SOLUTIONS DE RECHANGE ET RECOMMANDATIONS

9.1 Solutions autres que les essais à option libre

Première solution : utilisation de plans de rechange

On a proposé l'option libre à l'intérieur d'essais contrôlés avec randomisation comme solution de rechange à l'essai contrôlé plus classique, pour des raisons humanitaires et déontologiques. Ces essais à option libre offrent aux personnes la possibilité de recevoir de façon libre un traitement de recherche. Ils restaurent ainsi un certain sens de l'autonomie chez les sujets eux-mêmes. Dans l'ensemble, nous concluons que les avantages, quels qu'ils soient, qu'offre un essai à option libre sont de nature non scientifique. Les essais à option libre n'offrent aucun avantage scientifique par rapport aux essais contrôlés traditionnels avec randomisation.

Notre expérience médicale nous porte à conclure que même si les essais cliniques à option libre constituent une possibilité théorique, de tels essais seront très susceptibles de rencontrer des problèmes méthodologiques, logistiques ou déontologiques graves, sinon fatals.

Nous suggérons une combinaison de stratégies qui est, selon nous, supérieure aux essais à option libre et qui répond mieux à certains critères : ceux qui concernent la validité, exigés par la science, et ceux qui concernent l'intérêt des personnes et la compassion, exigés par les personnes atteintes, qu'elles participent ou non à l'étude. Tout d'abord, les essais cliniques doivent être mis sur pied rapidement et doivent faire appel à des méthodes de pointe, y compris l'analyse séquentielle, dans la mesure du possible, assortie de règles strictes d'arrêt des essais pour que des renseignements scientifiquement valides soient fournis dans un minimum de temps. On peut également envisager l'utilisation de techniques telles que la randomisation inégale des sujets et l'abaissement des niveaux de confiance traditionnels. Les critères d'admissibilité devraient être assez souples pour qu'on puisse inclure toutes les catégories de bénéficiaires éventuels. De plus, il faudrait définir un seuil critique, c'est-à-dire : un point dans l'évolution naturelle au-delà duquel la situation d'une personne est considérée comme suffisamment grave pour que cette personne puisse recevoir l'agent thérapeutique dans le cadre d'une option libre pour cause de situation critique, en même temps que cet agent est évalué dans le cadre d'essais cliniques sur des personnes aux stades moins avancées de l'infection à VIH. Ces solutions de rechange sont étudiées aux sections 9.2 et 9.3.

Deuxième solution : étude pilote d'un essai à option libre

Nous reconnaissons qu'il est théoriquement possible qu'un essai à option libre soit conforme à l'éthique et ait une validité tant externe qu'interne. Cela ne se produira que si les conditions suivantes sont remplies :

- un sous-ensemble représentatif de tous ceux qui pourraient éventuellement recevoir le nouveau traitement doit accepter de participer à l'essai contrôlé et d'y rester, au lieu de faire partie de l'option libre;
- l'option libre ne doit pas attirer un nombre de sujets tel que l'essai contrôlé comprenne trop peu de participants pour fournir des conclusions valables ou qu'il soit prolongé indûment;
- l'existence de l'option libre ne doit pas compromettre la perception d'une équivalence clinique (« équilibre ») entre les segments de l'essai, ce qui est une condition déontologique préalable à l'essai lui-même.

De nombreux organismes communautaires et de nombreux partisans affirment qu'ils travailleraient à ce que ces conditions soient remplies si la possibilité d'un essai à option libre était offerte. C'est pourquoi on propose comme deuxième solution de rechange une étude pilote d'un essai à option libre. Un tel procédé pourrait être institué conjointement avec le prochain essai clinique d'envergure d'une thérapie anti-VIH; ainsi, on pourra mettre à l'épreuve la viabilité du plan d'essai clinique à option libre. Il faut cependant peser soigneusement le risque de nuire à cet essai, particulièrement à la lumière des promesses qu'offre la drogue de recherche.

Si on adopte la solution d'une étude pilote d'un essai à option libre, nous recommandons fortement de prendre plusieurs mesures de précaution. Tout d'abord, il doit exister des plans préétablis de recrutement pour la composante de randomisation de l'essai et il importe d'évaluer régulièrement si les objectifs de recrutement sont atteints. En second lieu, on doit contrôler constamment les permutations des sujets entre l'essai avec randomisation et l'option libre. Plus important encore, il doit exister des règles préétablies analogues aux règles d'arrêt, qui seraient fondées sur les taux de recrutement et de permutation et qui déclencheraient l'arrêt de l'option libre en cas de baisse du recrutement pour la composante randomisée de l'essai ou en cas de retrait important des sujets de cette même composante.

9.2 Autres plans d'essai proposés

Nous croyons qu'il existe plusieurs types d'essai, autres que l'essai à option libre, qui sont à la fois humains et répondent aux exigences scientifiques. À notre avis, l'approche la plus humaine et la plus éthique réside dans l'évaluation rapide mais valide de nouveaux traitements prometteurs. Qu'on utilise ou non l'option libre, l'option parallèle ou le seuil critique, il existe plusieurs techniques qu'on peut appliquer dans les évaluations futures aux composantes des essais cliniques comportant une randomisation des sujets et qui peuvent les rendre plus courts et plus acceptables sans trop compromettre l'intégrité scientifique.

9.2.1 Analyse séquentielle

De grands efforts ont été déployés pour mettre au point diverses techniques analytiques appelées collectivement « analyse séquentielle[21] ». Le principe fondamental est le suivant : les résultats d'un essai peuvent être analysés en fonction de données relevées de façon continue ou très fréquemment, et l'essai peut être interrompu aussitôt qu'un résultat définitif est obtenu. Ainsi, au St. Paul's Hospital de Vancouver, un essai récent portait sur l'efficacité des corticostéroïdes oraux dans le traitement de la pneumonie à *Pneumocystis carinii* : l'échantillon prévu était de 70 sujets, mais l'essai s'est révélé concluant en faveur des stéroïdes et a été interrompu après l'inscription de 37 malades seulement[22].

Des essais comportant une analyse séquentielle à l'insu et des règles d'arrêt strictes établies à l'avance offrent le meilleur équilibre entre les exigences scientifiques en matière de rigueur et les exigences sur le plan de l'éthique des sujets participant à l'essai et aussi de ceux qui, en dehors de l'essai, pourraient recevoir le traitement. Bien que l'analyse séquentielle comporte quelques inconvénients sur le plan scientifique, y compris la tendance à fournir des estimations biaisées en ce qui concerne l'effet thérapeutique, nous croyons que, dans l'ensemble, ses avantages l'emportent sur ses inconvénients dans le contexte de l'évaluation clinique du VIH/sida. On doit reconnaître cependant que ces techniques ne peuvent être bénéfiques que lorsque le délai entre le début de l'essai et son résultat est court comparativement à la période de recrutement.

9.2.2 Randomisation inégale des sujets

Il n'existe pas de raison absolue pour que, dans un essai randomisé, le groupe contrôle et le groupe témoin comptent, respectivement, 50 p. 100 des sujets. Une solution de rechange à option libre est l'utilisation d'un schéma de répartition inégale dans lequel les deux tiers des sujets, par exemple, sont affectés à l'essai du nouveau

traitement, et un tiers, à celui du traitement traditionnel. C'est une solution simple qui satisfait à plusieurs des exigences de l'option libre; elle n'offre qu'un désavantage sur le plan scientifique, celui d'une perte de pouvoir statistique par comparaison avec un schéma équilibré (50:50). La validité interne et la validité externe ne sont cependant pas compromises.

9.2.3 Abaissement des niveaux de confiance traditionnels

Il n'existe pas non plus de raison, outre la tradition, pour qu'on utilise le niveau de confiance classique $\alpha = 0,05$. Dans le cas de l'infection à V[illegible]t d'une maladie potentiellement mortelle et compte tenu de la présence de médica[illegible]its, on pourrait admettre que des niveaux de confiance moins rigoureux, par exemple 0,10, soient utilisés. Nous pourrions alors nous mettre collectivement d'accord pour accepter qu'il y ait 10 p. 100 de chances, au lieu des 5 p. 100 habituels, de considérer un médicament inefficace comme étant actif. Cela offrirait le net avantage de réduire le nombre de sujets des essais et permettrait interrompre plus rapidement ces derniers lorsque le médicament se révèle clairement bénéfique ou clairement nocif.

9.2.4 Assouplissement des critères d'admissibilité

Nous pensons qu'une autre façon de rendre l'essai plus accessible serait d'assouplir les critères d'admissibilité pour inclure virtuellement toutes les catégories de malades chez lesquels le nouveau traitement n'est pas absolument contre-indiqué. Habituellement, les malades qui prennent certains médicaments en concomitance ou qui se trouvent dans un état clinique particulier spécifié à l'avance sont souvent exclus des essais afin que l'évaluation de la toxicité et de l'effet du médicament soit plus « pure ». Nous voudrions cependant proposer que toutes ces personnes soient admissibles, à moins que le nouveau traitement soit absolument contre-indiqué selon des données antérieures. L'analyse de l'essai peut être stratifiée de façon à inclure de telles personnes. De plus, l'essai qui portait sur l'efficacité potentielle d'un médicament devient un essai qui porte sur l'efficacité réelle, concrète, de ce médicament. D'après nous, ce compromis minimal, s'il existe, avec la pureté scientifique, est plus que compensé par le fait que le traitement s'applique plus largement aux personnes atteintes, par l'acceptabilité plus grande de l'essai et par le recrutement plus facile qui peuvent en découler. En général, cette stratégie peut supprimer la nécessité de deux grandes composantes de l'option parallèle, à savoir les critères (*e*) et (f) (voir la rubrique « Option parallèle » de la section 2).

9.2.5 Schémas adaptatifs de répartition et randomisation préalable

On appelle « schémas adaptatifs » les méthodes qui ont été proposées pour modifier la répartition dans un essai clinique. Certaines de ces méthodes ne font pas appel au hasard et peuvent utiliser les réactions précédentes au traitement. Dans ce qu'on appelle schéma « gagnant »[23], par exemple, on utilise l'un des traitements sur chacun des malades aussi longtemps que ce traitement réussit, et on passe à l'autre traitement uniquement en cas d'échec. Ce schéma accroît au maximum le nombre de personnes recevant le meilleur traitement. De tels schémas, cependant, ne sont utiles que pour les traitements qui entraînent des réactions manifestes sous peu et ils n'ont probablement pas leur place dans les essais à plus long terme qui sont probablement nécessaires dans le cas de l'infection à VIH et du sida. Une autre modification de la méthode de répartition est connue sous le nom de randomisation préalable ou schéma de Zelen[23]. En fonction de cette modification, par exemple, dans un essai où l'AZT est comparé à un nouveau médicament X, la répartition aléatoire des sujets vers le segment AZT ou le segment médicament X est effectuée avant l'obtention du consentement éclairé du sujet. On prend ensuite contact avec le sujet pour obtenir son consentement et on lui demande d'accepter le traitement auquel il a été affecté. Bien que cette façon de procéder donne au sujet le choix d'accepter ou non le traitement auquel il est affecté, l'essai ne fournira de renseignements utiles que si la majorité des personnes acceptent le traitement. Certaines personnes ont mis en doute la probité de la randomisation préalable à cause de la possibilité d'exercer une coercition inconsciente pour convaincre les sujets d'accepter le traitement auquel ils ont été affectés.

9.3 Accès au traitement : recommandations en cas de situation critique

Nous acceptons, en général, l'assertion qu'« une maladie potentiellement mortelle crée un ensemble particulier de circonstances qui peuvent rendre suprêmement importante la liberté personnelle de chercher à obtenir un traitement[1] ». Cependant, la définition de « critique » dans le contexte de l'infection à VIH pose un problème. L'argument voulant que tous les stades de l'infection à VIH soient graves va à l'encontre de la tendance courante qui fait de cette infection une maladie chronique et traitable. Par contre, il existe clairement des catégories de malades présentant des complications difficiles à soigner pour lesquelles il n'existe pas de traitement; pour ces malades, il peut être justifié d'accorder un meilleur accès aux nouveaux agents thérapeutiques.

9.3.1 Seuil critique

Une des solutions de rechange humanitaires aux concepts d'option libre et d'option parallèle consiste à définir un seuil critique. La définition de ce seuil variera certes avec le temps et fera l'objet d'examens fréquents. Actuellement, par exemple, les personnes qui sont atteintes du sida et chez lesquelles le traitement à l'AZT a échoué peuvent constituer un groupe correspondant à ce seuil. En vertu du concept de seuil critique, ces personnes auraient droit à toute drogue de recherche par l'entremise du Programme d'accès aux drogues de traitement d'urgence, même lorsque la drogue serait éprouvée au cours d'essais cliniques sur des stades moins avancés d'infection à VIH.

Le concept de seuil critique a été proposé[20] comme solution de rechange à l'option parallèle, qui répond au critère d'accès élargi en vertu des droits des catastrophés. Il est bien entendu que la définition exacte du seuil résultera d'un consensus entre les chercheurs, les compagnies pharmaceutiques, les personnes chargées de la réglementation et les organismes communautaires. En général, cependant, le seuil critique permettra d'englober les catégories suivantes de malades dont la situation doit être considérée comme grave :

- les malades atteints du sida pour lesquels il n'existe pas de traitement traditionnel,
- les malades qui présentent une intolérance connue au traitement traditionnel,
- les malades dont l'état se détériore malgré la thérapie traditionnelle, et
- les personnes qui sont simplement trop malades pour participer aux essais.

RÉFÉRENCES

1. DIXON, J., *Catastrophic Rights*, New Star Books, Vancouver, 1990.
2. FISHER, B., *et al.*, « Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer », *New Engl. J. Med.* 1985, 312, p. 1665–1673.
3. FRIED, C., *Medical Experimentation: Personal Integrity and Social Policy*, North-Holland Publishing, Amsterdam, 1974.
4. FREEDMAN, B., « Equipoise and the ethics of clinical research », *New Engl. J. Med.* 1987, 317, p. 141–145.
5. « Le Manifeste de Montréal », AIDS Action News, n° 6, été 1989.
6. AIDS COALITION TO UNLEASH POWER, *A National AIDS Treatment Research Agenda*, New York, juin 1989.
7. SACKS, H., CHALMERS, T. C. et SMITH Jr., H., « Randomized versus historical controls for clinical trials », *Am. J. Med.* 1982, 72, p. 233–240.
8. PHILLIPS, A., *et al.*, « Cyclosporine-induced deterioration in patients with AIDS », *Can. Med. Assoc. J.* 1989, 140, p. 1456–1460.
9. IZAGUIRRE, C. A. et DROUIN, J. « The anti-HIV drugs castanospermine (CSP) and dextran sulphate (DS) also allow the growth of in vivo infected CD4+ T-cells », V^{e} Conférence internationale sur le sida, Montréal, du 4 au 9 juin 1989 (extrait Th.B.O.48).
10. GIERINGER, D., « Twice Wrong on AIDS », *The New York Times*, le lundi 27 janvier 1987, p. A21.
11. AIDS COALITION TO UNLEASH POWER, Parallel track program for AIDS and HIV-related therapies, 17 août 1989.
12. DELANEY, M., « A case for patient access to experimental therapy », *J. Infect. Dis.* 1989, 159, p. 416–419.
13. RICHMANN, D.D., « Public access to experimental drug therapy: AIDS raises yet another conflict between freedom of the individual and welfare of the individual and the public », *J. Infect. Dis.* 1989, 159, p. 412–415.
14. TAYLOR, K. M., MARGOLESE, R. G. et SOSKOLNE, C. L., « Physicians' reasons for not entering eligible patients in a randomized clinical trial of surgery for breast cancer », *New Engl. J. Med.* 1984, 310, p. 1363–1367.

15. REDMOND, C. et BAUER, M., *Pre-randomization: Progress report of the National Surgical Adjuvant Project for Breast and Bowel Cancer (NSABP)*, Pittsburgh, mai 1980, p. 69–72.

16. FREEDMAN, B., McGill/Boston University Cooperative Research Group on Law, Ethics, and Policy on HIV, « Nonvalidated therapies and HIV disease: A critique and a proposal », *Hastings Center Reports* 1989, 19(3), p. 14–20.

17. HESSOL, N.A., *et al.*, « Prevalence, incidence, and progression of human immunodeficiency virus infection in homosexual and bisexual men in hepatitis B vaccine trials, 1978–1988 », *Am. J. Epidemiol.* 1989, 130, p. 1167–1175.

18. LUI, K.J., DARROW, W.W. et RUTHERFORD, G.W., « A model-based estimate of the mean incubation period for AIDS in homosexual men », *Science* 1988, 240, p. 1333–1335.

19. SCHECHTER, M.T., *et al.*, « Influence of zidovudine on progression to AIDS in cohort studies », *Lancet* 1989, 1, p. 1026–1027.

20. SALISBURY, D. et SCHECHTER, M. T., « A brief on open armed clinical trials », Rapport au Comité consultatif expert sur les médicaments anti-VIH, août 1989.

21. ARMITAGE, P., *Sequentiel Medical Trials*, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1975.

22. MONTANER, J.S.G., *et al.*, « Oral corticosteroids in the treatment of AIDS-related *Pneumocystis carinii* pneumonia », *Annals of Internal Medicine* 1990, sous presse.

23. ZELEN, M., « The randomization and stratification of patients to clinical trials », *J. Chron. Dis.* 1974, 27, p. 365–375.

24. The EC/IC Bypass Study Group, « Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke », *New Engl. J. Med.* 1985, 313, p. 1191–1200.

25. SUNDT, T.R., « Was the international randomized trial of extracranial-intracranial arterial bypass representative of the population at risk? », *New Engl. J. Med.* 1987, 316, p. 814–816.

GLOSSAIRE

Essai clinique

Étude au cours de laquelle un chercheur effectue un ou plusieurs actes cliniques sur des groupes de malades et en étudie les effets.

Essai clinique ouvert

Étude au cours de laquelle un chercheur effectue un acte clinique sur un groupe de malades d'une façon ouverte (non à l'insu) et en étudie les effets. L'exemple en est l'essai ouvert sur le Rétrovir[MD] dans lequel un groupe de sujets répondant à certains critères cliniques ont reçu de la zidovudine et ont été suivis. Certains pourront affirmer que de tels essais cliniques ouverts ne sont pas véritablement des essais, mais simplement des séries de cas.

Essai contrôlé

Essai clinique dans lequel un acte expérimental est effectué sur un groupe, alors qu'un traitement témoin est administré à un autre groupe avec comparaison des effets. Un essai contrôlé n'est pas nécessairement un essai avec randomisation; d'autres méthodes de répartition des sujets sont parfois utilisées, bien qu'elles soient considérées comme inférieures aux méthodes de répartition aléatoire.

Essai contrôlé avec randomisation (ECR)

Essai clinique contrôlé dans lequel la répartition des sujets dans le groupe expérimental et dans le groupe témoin s'appuie sur un processus de randomisation véritable sur lequel les malades, les médecins et les chercheurs n'ont aucun pouvoir. La figure 1 (page 4) montre le diagramme d'un ECR simple. Lorsqu'on a établi l'admissibilité d'un malade à l'étude, on communique avec lui pour obtenir son consentement éclairé. Ce consentement éclairé implique une explication complète de l'essai, de ses buts, et de ses divers segments. Lorsque le consentement éclairé est obtenu, la randomisation est effectuée, et le malade est affecté au segment expérimental ou au segment témoin de l'étude. Pour faciliter la discussion, nous parlerons du nouveau traitement par rapport au traitement traditionnel. Dans la plupart des ECR, on évalue un nouvel acte clinique (acte clinique expérimental) par rapport au meilleur traitement du moment (traitement traditionnel).

Essai contrôlé par placebo

Essai clinique dans lequel le traitement expérimental (en général, un médicament actif) est comparé à un placebo d'aspect identique. Les essais avec placebo sont normalement effectués lorsqu'il n'existe pas de traitement traditionnel et lorsque l'acte clinique expérimental consiste à utiliser un produit pharmaceutique.

Essai clinique à option libre

Essai clinique dans lequel on offre aux malades l'alternative suivante : recevoir le nouveau traitement en connaissance de cause ou participer à un essai contrôlé. La figure 2 (page 6) montre le diagramme d'un ECR simple à option libre. Lorsqu'on a établi l'admissibilité d'un malade, on communique avec ce dernier et on lui offre le choix entre l'option libre et l'essai clinique. On doit obtenir le consentement éclairé du malade, quel que soit son choix. Les malades qui choisissent l'option libre recevront le médicament en connaissance de cause et seront suivis. Les malades choisissant l'essai clinique feront l'objet d'une randomisation et seront affectés au segment expérimental ou au segment témoin de l'étude.

Essai clinique à option parallèle

Essai clinique avec un segment parallèle distinct pour la distribution ouverte, au su du malade, du nouveau traitement à des personnes pour lesquelles l'essai avec randomisation ne peut être offert ni ne peut s'appliquer. À la différence des essais à option libre, auxquels seuls les malades admissibles à l'essai randomisé peuvent participer, l'option parallèle n'est offerte qu'à ceux qui ne pourraient pas participer à l'essai clinique. À la figure 3 (page 8), on voit le diagramme d'un essai contrôlé et randomisé simple à option parallèle. Les personnes susceptibles de participer à une option parallèle comprennent les personnes atteintes du sida pour lesquelles il n'existe pas de traitement traditionnel (p. ex., les personnes souffrant de leucoencéphalopathie multifocale progressive), les personnes chez lesquelles on a constaté un échec avéré du traitement traditionnel, les personnes chez lesquelles on a constaté une intolérance avérée au traitement traditionnel, les personnes dont les autres problèmes cliniques les excluent de l'essai sans être une contre-indication absolue du nouveau traitement, les personnes prenant d'autres médicaments en concomitance, ce qui les exclut de l'essai, mais ne contre-indique pas de façon absolue l'utilisation du nouveau traitement, les personnes pour lesquelles la participation à un essai contrôlé est géographiquement impossible, ou les personnes trop souffrantes pour participer à un essai contrôlé.

Validité d'un essai

Le terme validité s'explique de lui-même. Plusieurs raisons complexes peuvent expliquer la non validité d'un essai; leur description déborde le cadre du présent document. On peut cependant classer ces raisons en deux catégories utiles : les échecs de la validité interne et les échecs de la validité externe.

- *La validité interne* se rapporte à la validité de la comparaison effectuée dans le contexte de l'essai lui-même. Parmi les techniques mises au point pour réduire au minimum la menace à la validité interne, notons : la randomisation et la stratification pronostique (pour assurer la constitution de groupes comparables), le travail à l'insu et l'évaluation standardisée des effets (pour réduire au minimum le biais de l'étude), les hypothèses formulées au préalable et la taille adéquate de l'échantillon (pour éviter les erreurs de type I et de type II).

  - *L'erreur de type I* dans un essai clinique se rapporte à une situation où le traitement étudié est de fait équivalent au traitement traditionnel au plan de l'efficacité, mais où l'essai montre un effet significatif du nouveau traitement. En termes techniques, une hypothèse « sans effets » correcte est rejetée injustement, et l'hypothèse de remplacement est acceptée sans raison valable. En termes courants, un médicament qui n'est pas meilleur que le traitement traditionnel est considéré de façon incorrecte comme lui étant supérieur.
  - *L'erreur de type II* dans un essai clinique se rapporte à une situation où le traitement étudié est de fait supérieur au traitement traditionnel en ce qui concerne son efficacité, mais où l'essai ne réussit pas à montrer un effet significatif. En termes techniques, une hypothèse « sans effets » incorrecte est acceptée et l'hypothèse de remplacement est rejetée sans raison valable. En termes courants, un médicament meilleur qu'un traitement traditionnel est rejeté injustement comme n'étant pas meilleur.

- *La validité externe* se rapporte à la possibilité de généraliser les résultats d'un essai à l'ensemble des malades susceptibles de recevoir le traitement. Les menaces à la validité externe sont réduites au minimum par le simple choix d'un échantillon représentatif de l'ensemble des malades susceptibles de recevoir le traitement. La récente controverse entourant l'étude du pontage extra-crânien/intracrânien en constitue un excellent exemple : la validité externe de cette étude a été remise en question par certains du fait que beaucoup plus de malades admissibles ont été traités à l'extérieur de l'étude que dans le cadre de cette dernière[24,25].

La *validité interne* et la *validité externe* sont de bien des façons indépendantes l'une de l'autre. Un vaste essai à double insu contrôlé par placebo et randomisé peut être effectué avec beaucoup de précision avec tous les mécanismes qui conviennent à un essai : si les malades participant à l'essai ne représentent qu'un faible sous-ensemble de la population totale des malades, les résultats sont limités en ce qui concerne la validité externe. Par contre, un essai peut être mené sur un échantillon de malades parfaitement représentatif, mais peut perdre sa validité interne pour de nombreuses raisons.

Équilibre

Le terme « équilibre » (*equipose*) est un terme utilisé à la fois par Fried[3] et Freedman[4] pour décrire un état d'incertitude véritable en ce qui concerne les mérites relatifs des traitements considérés dans un essai donné et pour indiquer que l'essai commence avec « une hypothèse 'sans effets' honnête ». L'équilibre au plan clinique est la situation où il n'existe pas de consensus parmi les spécialistes du domaine médical en ce qui concerne les mérites comparatifs des deux possibilités à étudier. L'équilibre est une condition préalable à la probité d'un essai clinique.

Pouvoir statistique

Le pouvoir statistique se rapporte à la capacité qu'a un essai de détecter un effet important du traitement lorsque cet effet est réellement présent. Le pouvoir statistique est en général inadéquat du fait de la taille trop restreinte de l'échantillon. Un pouvoir statistique inadéquat peut conduire à une situation telle qu'un traitement véritablement efficace rejeté parce que l'expérience n'a pu permettre de déceler des différence entre les segments de l'essai.

DEUXIÈME PARTIE

POSITION DE

LA SOCIÉTÉ CANADIENNE DU SIDA

SUR LE RAPPORT

ESSAIS À OPTION LIBRE
ET AUTRES PLANS D'ESSAIS CLINIQUES

préparé par Martin T. Schechter, M. D., M. Sc., Ph. D.
pour le Comité consultatif expert sur les médicaments anti-VIH
Mars 1990

Le 6 avril 1990

INTRODUCTION

Dans son rapport, le Dr Schechter cherche à explorer des solutions de rechange aux essais cliniques contrôlés traditionnels, solutions qui offriraient aux personnes atteintes du sida ou infectées par le VIH un accès accru aux traitements de recherche. La Société canadienne du sida (SCS) accueille favorablement toute discussion relative aux moyens de faciliter l'accès à ces traitements. Cependant, la SCS est d'avis que le rapport du Dr Schechter a le défaut grave de ne pas explorer entièrement tous les choix possibles et témoigne d'un fort parti pris pour les méthodes de recherche traditionnelles que favorise le pouvoir scientifique établi. La SCS est également en désaccord avec la conclusion de l'article selon laquelle la détermination de seuils critiques constitue la solution de prédilection.

ACCÈS AUX TRAITEMENTS

Les personnes atteintes d'une maladie potentiellement mortelle doivent avoir accès aux traitements de recherche qui se sont révélé prometteurs, mais qui n'ont pas encore été complètement éprouvés et dont la vente n'est pas autorisée au grand public. C'est ce qu'on appelle les droits des catastrophés, terme forgé par la British Columbia Civil Liberties Association. Les droits des catastrophés sont un droit fondamental. La SCS croit que l'accès aux traitements de recherche peut être offert sans répercussions fâcheuses sur la mise à l'épreuve nécessaire pour étudier à fond ces traitements. Plus précisément, le fait de faciliter l'accès à ces drogues de recherche n'invaliderait pas les résultats des essais cliniques et n'accroîtrait pas indûment la durée de tels essais. La SCS est par conséquent en faveur d'un système qui ne restreint pas l'accès aux traitements de recherche prometteurs pour les personnes vivant une situation critique. La réalité, malheureusement, est telle que le système actuel des essais contrôlés impose de nombreuses restrictions à l'accès à ces traitements. Les recommandations du Dr Schechter auraient peu d'incidence sur ce phénomène.

Un défaut majeur caractérise l'ensemble de l'article du Dr Schechter : c'est le fait de supposer que la mise à l'épreuve d'un produit et le traitement sont synonymes. C'est faux. Il est contraire à l'éthique de forcer des gens à participer à des essais cliniques lorsqu'ils cherchent à obtenir un traitement de recherche prometteur. Cette méthode manque de probité parce que les gens qui participent à un essai clinique contrôlé sont soumis à la randomisation : ils ignorent s'ils vont recevoir le médicament qui doit être évalué ou un traitement témoin—soit un placebo, soit un autre médicament utilisé comme traitement « traditionnel » par rapport au médicament en

question. Même si la randomisation peut être importante pour le déroulement d'un essai clinique, elle n'est pas dans le meilleur intérêt d'un malade à la recherche d'un traitement. Cette façon de faire est également contraire à l'éthique parce que les sujets de l'essai clinique sont soumis à de fortes restrictions en ce qui concerne le dosage du médicament et l'utilisation concomitante d'autres médicaments. Par conséquent, nous ne devons pas confondre mise à l'épreuve d'un produit et traitement. Les essais cliniques sont conçus pour la mise à l'épreuve d'un produit. On devrait recruter les gens pour des essais cliniques parce qu'ils désirent participer à la mise à l'épreuve d'un traitement de recherche nouveau et important et non parce que la participation à l'essai est leur *seule chance* de recevoir le médicament en question. On doit trouver un mécanisme distinct, complètement indépendant de l'essai, pour rendre les drogues de recherche accessibles à ceux qui ne souhaitent pas participer à l'essai ou qui ne répondent pas aux critères d'admissibilité.

LES OPTIONS PROPOSÉES PAR LE D^R SCHECHTER

Essentiellement, à en croire le docteur D^r Schechter, il n'existe qu'une ou deux solutions de rechange aux essais contrôlés et, si elles ne donnent pas de bons résultats, il n'y a rien à faire. Le rapport manque d'ouverture à la possibilité d'autres solutions, peut-être parce que le D^r Schechter ne comprend pas le point de vue de la personne qui vit avec le sida. La position du docteur Schechter rappelle la position prise par le pouvoir scientifique établi il y a plusieurs années voulant qu'il n'y ait pas de solutions de rechange à l'utilisation d'essais à double insu contrôlés par placebo, alors qu'il n'existait aucun traitement traditionnel de l'infection. Il a fallu plusieurs années, mais les scientifiques admettent maintenant qu'il existe des solutions de rechange et qu'elles doivent être explorées.

Dans la section 9.1, intitulée « Solutions autres que les essais à option libre », le D^r Schechter fait état de deux solutions qui, d'après lui, devraient être envisagées :

1. le recours à des plans autres que l'option libre, et
2. une étude pilote d'un essai à option libre.

Examinons chacune de ces solutions.

La plupart des plans de remplacement dont discute le Dr Schechter visent à raccourcir la durée des essais cliniques ou à réduire le nombre des participants nécessaires. La SCS estime que ces plans doivent être incorporés aux essais cliniques aussi souvent que possible. Ces plans, toutefois, ne facilitent pas l'accès aux médicaments devant être étudiés. L'un des plans de remplacement exposé brièvement par le Dr Schechter consiste en l'assouplissement des critères d'admissibilité et en la stratification de l'analyse de l'essai. Un plus grand nombre de personnes pourraient ainsi prendre part aux essais, mais cela ne résoudrait pas le problème de l'accès, car certaines personnes n'auraient toujours pas la possibilité de participer à l'essai; de plus, comme nous l'avons expliqué précédemment, les personnes qui participent à un essai clinique traditionnel ignorent si elles vont recevoir le traitement de recherche ou un traitement témoin.

Le Dr Schechter examine ensuite la solution d'un essai clinique à option libre, c'est-à-dire un essai dans lequel on offre aux malades admissibles le choix de recevoir le nouveau traitement directement ou de participer au segment contrôlé de l'essai (où ils seront soumis à la randomisation). Cela constituerait une amélioration par rapport au système actuel d'essais contrôlés, en ce sens qu'on faciliterait l'accès au traitement de recherche sans toutefois offrir l'accès sans restrictions que la SCS souhaiterait. Le concept d'option libre mériterait d'être approfondi, car il inciterait un plus grand nombre de personnes à participer à l'essai et, par conséquent, permettrait d'obtenir plus de données sur le médicament à l'étude.

Après avoir présenté le concept d'option libre, cependant, le Dr Schechter entreprend de lui faire un procès. Son préjugé est évident. Pourtant, les arguments qu'il présente contre l'option libre sont de nature spéculative et hypothétique. Il s'inquiète de ce que trop peu de gens s'inscriront pour le segment témoin; ou de ce que trop de gens abandonneront le segment témoin ou passeront de ce segment à l'option libre au milieu de l'essai; ou encore de ce que les résultats de l'essai seront biaisés si trop de gens choisissent l'option libre. La SCS estime que suffisamment de gens se proposeront pour le segment contrôlé, soit parce qu'ils éprouvent un désir authentique d'aider les autres en contribuant aux efforts des chercheurs visant à découvrir un traitement efficace de l'infection à VIH, soit parce qu'on ignore réellement, parmi les traitements à comparer, lequel est le plus efficace (ou le moins toxique). Le concept d'une option libre ne devrait pas être écarté à cause de la crainte de ce qui pourrait se produire. Le moment est venu de faire un essai pilote du concept d'option libre. (Si une telle étude pilote doit être réalisée, les « conditions requises » et les « mesures de précaution » recommandées par le Dr Schechter devront être examinées de plus près; la SCS estime qu'au moins certaines d'entre elles sont inadéquates.) On doit cependant noter que les personnes atteintes du sida ou infectées par le VIH éprouvent énormément de méfiance à l'égard de la commu-

nauté scientifique à cause du manque de probité lié au déroulement des essais cliniques. Les chercheurs et les organismes représentant les personnes atteintes du sida ou infectées par le VIH devront collaborer étroitement pour permettre au concept d'option libre de s'implanter.

SEUIL CRITIQUE

Dans une autre section de son rapport, le Dr Schechter présente le concept d'un seuil critique comme solution de rechange à l'option libre : c'est cette option qu'il recommande. Selon ce concept, pour chaque nouvelle drogue de recherche, nouveau traitement a un seuil serait défini : les personnes au-delà de ce seuil seraient exclues de l'essai clinique et auraient accès au traitement en même temps que ce dernier serait éprouvé. Tout en écrivant que la définition du seuil varierait d'un traitement à l'autre, le Dr Schechter indique que ce traitement est destiné à récupérer les personnes suivantes : celles qui ont une infection pour laquelle il n'existe pas de traitement traditionnel, celles qui ne tolèrent pas le traitement traditionnel ou dont l'état se détériore malgré le traitement traditionnel; enfin, les personnes qui sont dans la phase terminale de la maladie. Cette option s'écarte peu de la situation actuelle. Prenons l'exemple de l'essai clinique de la ddI : les sujets qui ne tolèrent pas l'AZT (le traitement témoin) ou dont l'état se détériore malgré le traitement à l'AZT ne sont pas admissibles à l'essai clinique. S'ils sont suffisamment malades, ils peuvent obtenir la ddI par le biais du Programme d'accès aux drogues de traitement d'urgence. Il est possible, selon la définition du seuil, que, d'après la solution proposée par le Dr Schechter, plus de personnes non admissibles à l'essai aient accès au traitement de recherche que ce n'est le cas actuellement. Cependant, il s'agirait encore d'une situation où toute personne admissible à l'essai clinique n'aurait pas d'autre choix que de participer à l'essai clinique pour recevoir la drogue de recherche, et elle ne saurait pas si elle reçoit le médicament ou le traitement témoin.

Outre le fait que le concept de seuil critique ne résous pas le problème de l'accès, la SCS a plusieurs autres sujets de préoccupation en ce qui concerne le concept tel qu'il est présenté dans l'article du Dr Schechter :

- La description du seuil critique est trop restrictive. Quelqu'un pourrait présenter un affaiblissement prononcé du système immunitaire, par exemple, un dénombrement stable de cellules T de 30 : il ne correspondrait donc pas à la description, du fait que son état ne se « détériore » pas.

- Il serait inacceptable que le seuil soit déterminé « par un consensus entre les chercheurs, les compagnies pharmaceutiques, les organismes de réglementation et les organismes communautaires ». Les deux premiers groupes ont un intérêt direct à ce que la définition demeure aussi restrictive que possible. Étant donné l'historique des essais cliniques et la divergence des objectifs des diverses parties, il serait probablement très difficile d'atteindre un consensus. Si le concept d'un seuil critique doit se préciser, la SCS estime plus approprié que cette question soit réglée par des professionnels du domaine médical avec consultation des représentants des personnes atteintes du sida ou infectées par le VIH.
- Le fait de devoir établir une définition nouvelle et précise du seuil critique pour chaque nouveau traitement serait une tâche lourde et qui prendrait du temps.
- La SCS n'exclurait pas l'« accessibilité géographique » d'une définition du seuil critique avant qu'il soit à peu près certain que le nouveau réseau national d'essais cliniques puisse résoudre le problème de l'accès aux essais pour des personnes habitant en régions rurales ou éloignées.

CONCLUSION

Le rapport du Dr Schechter défend des pratiques de recherche traditionnelles. Il ne traite pas réellement des problèmes d'éthique ou de la question des droits de la personne qui ont été soulevés en raison de la crise provoquée par le sida et qui remettent en question ces pratiques. Comme nous l'avons dit, il est immoral de forcer les gens qui cherchent à obtenir un médicament nouveau et prometteur à participer à des essais cliniques. Il faut trouver d'autres solutions.

Il faut mettre au point un mécanisme, entièrement distinct du processus d'essai clinique, permettant de dispenser les traitements de recherche aux personnes qui ne sont pas admissibles aux essais cliniques ou qui choisissent de ne pas participer à ces essais. En même temps, le concept d'un essai clinique comportant une option libre doit être approfondi. Il en découlerait les conséquences suivantes :

- une *participation réellement volontaire aux essais* : personne ne serait obligé de s'inscrire aux essais pour tenter d'obtenir le traitement mis à l'épreuve;

- une *option libre* à l'intérieur de l'essai, qui offrirait une forme limitée d'accès aux traitements qui sont mis à l'épreuve pour ceux qui sont admissibles aux essais et qui désirent y participer, mais non dans le segment contrôlé; et
- un *libre accès* hors de l'essai aux traitements de recherche.

La communauté scientifique et les organismes représentant les personnes infectées par le VIH ou atteintes du sida doivent travailler ensemble pour explorer et mettre au point ces solutions de rechange.